

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Klinikum Lünen, St.-Marien-Hospital
Chefarzt: Prof. Dr. med. Wolfram Wilhelm

Präventive analgetische Wirksamkeit von intravenösem Ketamin bei vaginalen Hysterektomien

Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2008

vorgelegt von Thomas Haack
geboren am 20. Juni 1965 in Bremerhaven

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	ZUSAMMENFASSUNG	6
	SUMMARY	8
2	EINLEITUNG	10
2.1	Geschichte	11
2.2	Ketamin	12
2.2.1	Pharmakokinetik von Ketamin	12
2.2.2	Pharmakodynamik von Ketamin	14
2.3	NMDA-Rezeptoren und Ketamin	16
2.4	Remifentanyl	20
2.5	Propofol	21
2.6	EEG-Monitoring – Narcotrend	22
2.7	Fast-Track-Konzepte	25
2.8	Stellenwert von Ketamin im Rahmen eines perioperativen balancierten Analgesiekonzepts	26
2.9	Fragestellung der vorliegenden Studie	27
3	MATERIAL UND METHODIK	29
3.1	Patientinnen	29
3.2	Ausschlusskriterien	29
3.3	Aufklärungsgespräch und Prämedikation	30
3.4	Vorbereitungen vor der Narkoseeinleitung	31
3.5	Narkoseeinleitung	31
3.6	Narkoseführung und intraoperatives Monitoring	31
3.7	Narkoseausleitung und Ermittlung der Aufwachzeiten	33

3.8	Postoperative Überwachung und Schmerztherapie	33
3.9	Ablaufschemas für beide Patientinnengruppen	36
3.9.1	Ketamin-Gruppe	36
3.9.2	Kontroll-Gruppe	37
3.10	Statistik	38
4	ERGEBNISSE	39
4.1	Demographische Daten	39
4.2	Operationszeiten (Prozedurzeiten) und Medikament- dosierungen	39
4.3	Aufwachzeiten	40
4.4	Vitalparameter und Narcotrendindexwerte	43
4.4.1	Mittlerer arterieller Blutdruck	43
4.4.2	Herzfrequenz	44
4.4.3	Körpertemperatur	45
4.4.4	Narcotrendindexwerte	45
4.5	Postoperativer Analgetikabedarf	46
4.6	Postoperatives Schmerzniveau	46
4.7	Zufriedenheit der Patientinnen	47
4.8	Postoperative Vitalparameter	48
4.8.1	Mittlerer arterieller Blutdruck	48
4.8.2	Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz postoperativ	49
4.9	Sedationsgrad	51
4.10	Postoperative psychomotorische und –mimetische Nebenwir- kungen	52
4.11	Postoperative Nebenwirkungen	52
5	DISKUSSION	54
5.1	Demographie	54

5.2	Perioperative Hämodynamik und EEG-Parameter	55
5.2.1	Vitalparameter	55
5.2.2	Narcotrend	56
5.3	Aufwachverhalten	57
5.4	Postoperatives Schmerzniveau und Schmerztherapie	59
5.5	Patientinnenzufriedenheit	61
5.6	Postoperative Vitalparameter und Nebenwirkungen	62
5.6.1	Vitalparameter	62
5.6.2	Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)	62
5.6.3	Pruritus und Müdigkeit	63
5.6.4	Shivering	64
5.6.5	Psychomimetische Nebenwirkungen	65
5.7	Fazit der Untersuchung	67
6	LITERATURVERZEICHNIS	68
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	83
8	ANHANG	85
8.1	Patienteninformation	85
8.2	Studienprotokoll OP	89
8.3	Studienprotokoll Aufwachraum und Station	90
9	DANKSAGUNG	91
10	LEBENS LAUF	92

1 ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel einer optimalen postoperativen Analgesie mit geringen Nebenwirkungen lässt sich durch eine multimodale Schmerztherapie erreichen. Dieses Konzept beruht im Wesentlichen auf einer Kombinationstherapie von Analgetika mit unterschiedlichen Wirkansätzen. Die Identifikation des N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptors und seiner Rolle in der Schmerzverarbeitung haben Ketamin als eine mögliche Ergänzung der multimodalen Schmerztherapie zum Bestandteil verschiedener Untersuchungen gemacht. In der vorliegenden Arbeit sollte prospektiv doppelblind überprüft werden, ob die präventive Gabe einer geringen Dosis des NMDA-Antagonisten Ketamin im Rahmen eines modernen Fast-Track-Anästhesiekonzepts den postoperativen Analgetikabedarf reduzieren kann, ohne dabei von unerwünschten Nebenwirkungen begleitet zu sein.

Nach Befürwortung durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster wurden in der vorliegenden prospektiven Studie insgesamt 70 Patientinnen im Alter von 25 bis 65 Jahren der ASA-Gruppen I bis III untersucht, die sich einer elektiven vaginalen Hysterektomie in Allgemeinanästhesie unterziehen mussten. Gemäß den Vorgaben der Ethikkommission erfolgte die Einteilung der Patientinnen sequenziell in die Ketamin- und die Kontrollgruppe. Die Patientinnen erhielten als Prämedikation am Vorabend und am Morgen der Operation 0,1-0,15 mg/kg Diazepam per os. Die Anästhesie war in beiden Gruppen identisch: Die Einleitung erfolgte mit 2 µg/kg Fentanyl, anschließend wurden 2 mg/kg Propofol über 30 s und dann weitere Propofolboli bis zum Verlust des Lidreflexes verabreicht. Die Relaxierung erfolgte mit 0,6 mg/kg Rocuronium. Nach der Intubation wurde die Anästhesie mit der kontinuierlichen Gabe von 0,2-0,25 µg/kg/min Remifentanyl und 2-6 mg/kg/h Propofol fortgesetzt, wobei die Propofolinfusion so gesteuert wurde, dass ein Narcotrendindex von 40 erreicht wurde.

In der Kontrollgruppe erfolgte keine weitere Intervention, während in der Ketamin-Gruppe 3 min vor OP-Beginn 25 mg Ketaminrazemat intravenös appliziert wurden. In beiden Gruppen erhielten die Patientinnen 30 min vor dem erwarteten Operationsende 0,05 mg/kg Morphin sowie 1 g Paracetamol intravenös. Die Anästhetikazufuhr wurde zeitgleich mit der letzten Naht beendet und die Aufwachzeiten von einem zur Gruppenzugehörigkeit verblindeten Untersucher erfasst. Die postoperative Schmerztherapie wurde anschließend im Aufwachraum und auf der Normalstation mittels

patientenkontrollierter intravenöser Analgesie (PCIA) mit Morphin und intravenöser Gabe von 1 g Paracetamol alle 6 h fortgeführt. Nach festgelegten Zeitpunkten (15, 30, 45, 60, 90 min und 2, 4, 6, 8, 24 h postoperativ) wurden der Morphinverbrauch (mg) und die individuellen Schmerzen in Ruhe und beim Husten mittels „numeric rating scale“ (NRS) ermittelt. Darüber hinaus wurden Sedierungsscore, Nebenwirkungen, Patientinnenzufriedenheit, psychomimetische Reaktionen (Koordination, Sprache, Orientierung zu Zeit, Ort und Person, Auslösung von visuellen Symptomen) sowie Kreislaufparameter erfasst.

Die demographischen Daten, die perioperativen Kreislaufparameter und die Dauer der Operation und Anästhesie waren in beiden Gruppen vergleichbar. Hingegen zeigten Aufwachzeiten und postoperative Vigilanz deutliche Unterschiede: Die Patientinnen der Ketamingruppe konnten signifikant später extubiert werden (8,3 vs 6,1 min), die Augen auf Aufforderung öffnen (8,7 vs 6,1 min), einen Arm auf Aufforderung heben (11,6 vs 8,5 min) und ihren Namen nennen (11,9 vs 8,8 min, alle $p < 0,01$). Der kumulative Morphinverbrauch unterschied sich zu keinem Messzeitpunkt signifikant zwischen Ketamin- und Kontrollgruppe. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Schmerzniveaus oder der Inzidenz von unerwünschten Wirkungen. Psychomimetische Nebenwirkungen wurden in der Ketamingruppe nicht beobachtet.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass unter den gewählten Untersuchungsbedingungen die präventive Gabe einer standardisierten Dosis von 25 mg Ketaminrazemat bei Patientinnen, die sich einer vaginalen Hysterektomie unterziehen, zu einer Verlängerung der Aufwachzeiten führt, ohne dass über 24 h eine Reduktion des postoperativen Opioidbedarfs festgestellt werden konnte. Unerwünschte Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf.

Summary

The aim of an optimal postoperative analgesia with small side effects can be achieved by a multimodal pain therapy. This concept is based substantially on a combined therapy of analgesics with different acting mechanisms. The identification of the N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor and its role in pain management have made ketamine, as a possible complement to multimodal pain therapy, a part of a variety of investigations. Based on the conduction of a prospective double-blind study this thesis validates whether the preventive administration of a low dose of NMDA antagonist ketamine is capable of reducing the post-surgical demand for analgesics as part of an up-to-date fast-track anaesthesia concept without being accompanied by undesired side effects.

With approval of the ethics committee of the Westfälische Wilhelms-University of Münster, Germany, the present prospective study was conducted in order to examine a total number of 70 female patients of ASA groups I to III, aged between 25 and 65 years, who had to undergo elective vaginal hysterectomy in general anaesthesia. In accordance with the conditions imposed by the ethics committee, the patients were subdivided sequentially into the ketamine group and the control group. On the evening and at the morning of surgery, the patients were given 0.1-0.15 mg/kg of diazepam per os as pre-medication. Anaesthesia was identical for both groups. The induction was commencing at 2 µg/kg fentanyl, followed by 2 mg/kg propofol over 30 s and additional propofol boli until loss of eyelid reflexes. Relaxation was achieved with 0.6 mg/kg rocuronium. Subsequent to intubation, anaesthesia was continued by the continuous administration of 0.2-0.25 µg/kg/min remifentanyl and 2-6 mg/kg/h propofol, with the propofol infusion being controlled so as to reach a Narcotrendindex of 40.

There was no further intervention in the control group whereas 25 mg ketamine racemate were applied intravenously in the ketamine group 3 min before the beginning of surgery. In both groups, 0.05 mg/kg morphine as well as 1 g paracetamol were administered intravenously to the patients 30 min before the expected end of surgery. The supply of anaesthetics was stopped simultaneously with the last suture, and the wakeup times were registered by an investigator blinded against group membership. Post-surgical pain therapy was subsequently continued in the anaesthetic recovery room and at the normal ward by means of patient-

controlled intravenous analgesia (PCIA) with morphine and intravenous administration of 1 g of paracetamol every 6 hours. Morphine consumption (mg) and individual pain at rest and during coughing were determined by the numeric rating scale (NRS) at fixed times (15, 30, 45, 60, 90 min. and 2, 4, 6, 8, 24 h post-surgically). Beyond that, the sedation score, side effects, patient satisfaction, psychomimetic reactions (coordination, language, orientation with reference to person, time and place, release of visual symptoms) as well as circulation parameters were recorded.

The demographic data, the perioperative circulation parameters and the duration of surgery and anaesthesia were comparable in the two groups. However, wakeup times and postsurgical vigilance showed noticeable differences: The patients of the ketamine group could be extubated significantly later (8.3 vs 6.1 min), opening the eyes when requested (8.7 vs 6.1 min), lifting one arm when requested (11.6 vs 8.5 min) and calling their names (11.9 vs 8.8 min, all $p < 0.01$). Cumulative morphine consumption was at no time significantly different between the ketamine and the control group. There were no significant differences regarding the pain level or the incidence of undesired effects. Psychomimetic side effects were not observed in the ketamine group.

In summary, it can be stated that the preventive administration of a standardised dose of 25 mg ketamine racemate to patients undergoing vaginal hysterectomy will under the given investigation conditions result in an extension of wakeup times with no observation of a reduction in post-surgical opioid demand over 24 h. Undesired side effects occurred in both groups with the same frequency.

2 Einleitung

Der postoperative Schmerz ist die häufigste Form der akuten Schmerzsymptomatik. Obwohl es in den letzten Jahren deutliche Fortschritte in der Behandlung von Patienten mit postoperativen Schmerzen gegeben hat [Laubenthal 2008], belegen Patientenbefragungen und Studien, dass nach wie vor eine inakzeptabel hohe Zahl von Patienten an relevanten Schmerzen nach einem Eingriff leidet. Eine Befragung in Großbritannien nach einer ambulanten Operation ergab, dass 82 % der Patienten das Krankenhaus mit Schmerzen verließen [McHugh 2002]. Nach einer in den USA durchgeführten Studie erhält die Hälfte der Patienten nach einer Operation eine unzureichende Schmerztherapie [Carr 1992].

Dies ist nicht nur leidvoll für die Betroffenen, sondern hat auch klinische Konsequenzen [Wiebalck 1997]. Die Patienten erholen sich insgesamt langsamer vom Eingriff, verlassen das Krankenhaus später, können erst später oder weniger gut rehabilitiert werden und haben auch eine höhere Wahrscheinlichkeit chronische Schmerzen zu entwickeln [Niesert 2005].

In der postoperativen Schmerztherapie werden in der Regel die gut wirksamen Opiode eingesetzt, die aber ein nicht unerhebliches Nebenwirkungsprofil haben [Dolin 2005]. Aus Furcht vor Atemdepression und zu starker Sedierung bekommen viele Patienten nur eine unzureichende postoperative Schmerztherapie. Daneben können unter Opioidtherapie eine Reihe von weiteren unerwünschten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Veränderungen des psychischen Status, Obstipation und Ileus auftreten und zu einer Reduktion der Lebensqualität führen [Tryba 1992].

Weiterhin kommen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zur Anwendung, die jedoch ebenfalls zu problematischen Nebenwirkungen wie gastrointestinalen Blutungen und Hemmung der Thrombozytenfunktion führen können [Nuutinen 1993]. Der Einsatz von selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern in der perioperativen Phase zeigte eine gute Wirksamkeit [Barton 2002], hat aber auf Grund des kardiovaskulären Risikos [Bresalier 2005] und den damit verbundenen Anwendungsbeschränkungen in der postoperativen Schmerztherapie an Bedeutung verloren. Daneben hat das Nicht-opioidanalgetikum Paracetamol eine geringe Nebenwirkungsrate. Die analgetische Wirkung von Paracetamol beruht überwiegend auf der Hemmung der zentralen Cyclooxygenaseaktivität [Remy 2006]. Seit einigen Jahren steht eine intravenös

applizierbare Darreichungsform zur Verfügung [Jarde 1997].

Die perioperative Schmerztherapie als rein reaktive Schmerztherapie zu verstehen ist heute obsolet. Wesentlicher Bestandteil einer adäquaten Schmerztherapie ist die präventive Analgesie [Wall 1988]. So ist das Ziel eine optimale Analgesie in Verbindung mit einer guten Verträglichkeit. Hier hat sich die Anwendung der balancierten Analgesie etabliert. Dieses multimodale Konzept beruht im Wesentlichen auf einer Kombinationstherapie von Analgetika mit unterschiedlichen Wirkansätzen. Damit können additive und synergistische Ansätze zum Beispiel von Opioid- und Nichtopioidanalgetika genutzt und in der Summe Opiode eingespart werden. Damit wird wiederum eine Reduktion der opioidtypischen Nebenwirkungen angestrebt, und man erhofft sich gleichzeitig eine Verbesserung der Patientenzufriedenheit.

Die Identifikation des N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptors und seiner Rolle in der Schmerzverarbeitung haben Ketamin als eine mögliche Ergänzung der multimodalen Schmerztherapie zum Bestandteil verschiedener Untersuchungen gemacht [Klepstad 1990, Himmelseher 2005]. Studien zur präventiven analgetischen Wirksamkeit von intravenös appliziertem Ketamin wurden in den letzten Jahren verschiedentlich durchgeführt, haben aber keine eindeutigen Ergebnisse erbracht [McCartney 2004]. Im Folgenden soll näher auf Ketamin eingegangen werden, um den Stellenwert dieser Substanz in der Schmerztherapie zu verdeutlichen.

2.1 Geschichte

Im Rahmen eines Forschungsauftrages synthetisierten Stevens und Mitarbeiter 1962 bei der Suche nach einem Ersatz für das stark mit Nebenwirkungen behaftete Narkosemittel Phenylcyclohexylpiperidin (Phencyclidin, PCP) unter der Bezeichnung CI 581 erstmalig die Substanz Ketamin. Die sinnvollen Anwendungsmöglichkeiten im Bereich der Anästhesie wurden 1965 erstmals beschrieben. Im gleichen Jahr prägte Domino [1965] den Begriff der dissoziativen Anästhesie und beschrieb die psychomimetischen Wirkungen von Ketamin. Im Jahr 1966 erfolgte die Zulassung von Ketamin als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin. In Deutschland wurde Ketamin 1969 unter dem Handelsnamen Ketanest® von der Firma Parke-Davis eingeführt.

Primär erfolgte der Einsatz von Ketamin zur Einleitung und Durchführung von Allgemeinanästhesien und zur Schmerzstillung in der Notfallmedizin, meist in Kombination mit einem Benzodiazepin zur Reduktion der psychomimetischen Nebenwirkungen.

2.2 Ketamin

Biochemisch betrachtet ist Ketamin ein Razemat, das zu gleichen Teilen aus zwei optischen Enantiomeren, dem S(+)- und dem R(-)-Ketamin besteht (Abbildung 1). In der klinischen Anwendung spielen nur das Ketamin-Razemat und das S(+)-Ketamin eine Rolle [Hempelmann 1997].

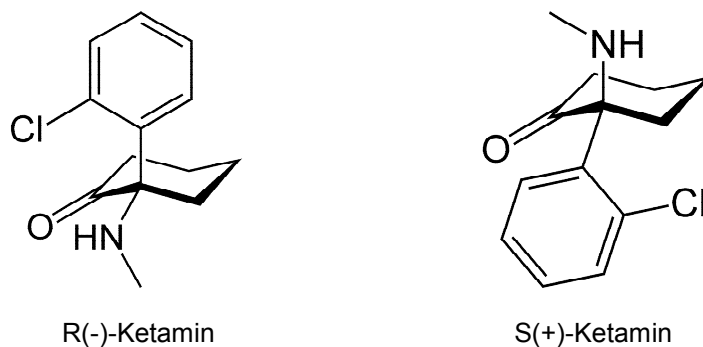


Abb. 1: Struktur und räumliche Anordnung der Ketamin-Enantiomere (entnommen aus [http://en.wikipedia.org/wiki/Ketamine 2008])

Ketamin nimmt unter den Anästhetika eine Sonderstellung ein. Es besitzt dosisabhängig sowohl eine analgetische als auch eine hypnotische Wirkung. Der klinische Effekt von Ketamin wird als dissoziative Anästhesie bezeichnet, da die Patienten weniger schlafend als vielmehr „von der Umwelt abgekoppelt“ wie in einem kataleptischen Zustand erscheinen. Funktionell liegt diesem Zustand eine funktionelle Trennung zwischen neokortikalen-thalamischen und limbisch-retikulären Hirnstrukturen zugrunde [Kress 1997].

2.2.1 Pharmakokinetik von Ketamin

Ketamin ist eine weiße, kristalline Substanz mit einem pK_S -Wert von 7,5 und hoher

Lipidlöslichkeit. Die Substanz erreicht im Hirngewebe eine etwa 6,5-fach höhere Spitzenkonzentrationen als im Plasma. Die Substanz liegt zur medizinischen Anwendung in leicht saurer wässriger Lösung vor mit einem pH-Wert von 3,4-5,5. Die Applikation von Ketamin kann intravenös, intramuskulär, nasal, rektal und oral erfolgen. Die Pharmakokinetik von Ketamin kann durch ein Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben werden. Nach einmaliger intravenöser Applikation tritt die Wirkung innerhalb einer Minute ein; bei deutlich länger anhaltender Analgesie wird der anästhetische Effekt nach etwa 10 min durch Umverteilung beendet. Im Vergleich zu reinen Hypnotika weist Ketamin nach Bolusgabe eine lange Wirkdauer auf (5-20 min). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2-3 h.

Das zentrale Verteilungsvolumen beläuft sich auf 0,2-0,4 l/kg, das im Fließgleichgewicht auf ca. 2-4 l/kg und ist damit wegen der hohen Lipophilie relativ groß. Der Abbau von Ketamin erfolgt stereoselektiv, d.h. es findet kein Umbau eines Enantiomers in das andere statt [Geisslinger 1993]. Ketamin wird hauptsächlich durch das hepatische Cytochrom-P-450-System metabolisiert. Durch Demethylierung in der Leber entsteht zunächst Norketamin, das über eine Wirkstärke von 1/3 bis 1/10 der Ausgangssubstanz verfügt. Über Hydroxylierung und Konjugation entstehen weitere Metabolite, die renal ausgeschieden werden. Die Eliminationshalbwertszeiten unterscheiden sich nicht signifikant zwischen dem linksdrehenden Enantiomer und dem Razemat (Tabelle 1).

Tab. 1: Pharmakokinetische Daten von Ketamin-Razemat und S(+)-Ketamin [GEISSLINGER 1993].

	Ketaminrazemat	S(+)-Ketamin
Verteilungshalbwertszeit $t_{1/2\alpha}$ (min)	2,8	2,6
Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2\beta}$ (min)	200	160
Zentrales Verteilungsvolumen V_c (l/kg)	0,23	0,34
Verteilungsvolumen im Steady State V_{ss} (l/kg)	2,4	3,1
Clearance Cl_{tot} (ml/min/kg)	16	28

2.2.2 Pharmakodynamik von Ketamin

Die Wirkorte und die komplexen biochemischen und elektrophysiologischen Mechanismen der vielfältigen Ketamin-Effekte sind auch bis heute nur zum Teil geklärt. Der wichtigste Wirkort von Ketamin an der Zelle befindet sich am Glutamat-NMDA-Rezeptorkomplex [Yamamura 1990]. Ketamin hat dort eine antagonistische Wirkung unter Verwendung der Phencyclidin-Bindungsstelle. Weiterhin beeinflusst Ketamin das cholinerge System, indem es die NMDA-Rezeptor-abhängige Acetylcholinfreisetzung verhindert [Durieux 1995]. Weitere Effekte von Ketamin lassen sich durch seine Wirkung auf andere Glutamatrezeptoren erklären [Gonzales 1995]. Darüber hinaus zeigt es eine schwache agonistische Wirkung am Opioidrezeptor [Smith 1987] und eine Affinität zum Gamma-Aminobuttersäure(GABA)-Rezeptor [Liske 1990]. Weiterhin wirkt Ketamin hemmend auf die Wiederaufnahme von Katecholaminen an der synaptischen Endplatte und führt so zur Verstärkung endogener und exogener Katecholamineffekte [Montel 1973]. Neben der peripheren wird auch die zentrale monoaminerge Übertragung stimuliert [Pekoe 1982]. Weiterhin besitzt Ketamin lokal-anästhetische Eigenschaften [Bräu 1997].

Zentrales Nervensystem

NMDA-Rezeptoren, an denen Ketamin seine Hauptwirkung entfaltet, sind ubiquitär im Zentralnervensystem verbreitet. Es kommt jedoch innerhalb der einzelnen Hirnregionen zu einer unterschiedlichen Expression. Die wesentlichen pharmakodynamischen Eigenschaften von Ketamin bestehen neben Analgesie und zentral ausgelösten sympathomimetischen Effekten auch in Amnesie und psychomimetischen Eigenschaften, die den Patienten von seiner Umwelt entkoppelt erscheinen lassen [Kress 1997]. Die analgetische Wirkung tritt bereits bei subanästhetischen Dosen auf und hält über die Anästhesiedauer an [Hirlinger 1987]. EEG-Untersuchungen weisen daraufhin, dass Ketamin eine funktionelle Dissoziation zwischen dem limbischen und dem thalamoneokortikalen System erzeugt. Die epidurale und intrathekale Anwendung von Ketamin hat in tierexperimentellen Studien zu neurotoxischen Effekten geführt [Vranken 2006]. Daneben traten neuronale Schädigungen auch durch Konservierungsstoffe auf, die dem Ketamin beigefügt worden waren [Malinovsky 1993, Errando 1999]. Dies führte beispielsweise zur Empfehlung, S(+)-Ketamin als Supplement zur Kaudalanästhesie bei Kindern vorläufig nicht mehr zu

verwenden [Becke 2007]. Unter den unerwünschten Wirkungen stehen die psychomimetischen Nebenwirkungen und Traumreaktionen im Vordergrund, die bei Monoanästhesien regelmäßig auftreten und in etwa 80% der Fälle als zumindest unangenehm empfunden werden [White 1985]. Über die molekularen Grundlagen der psychomimetischen Reaktionen und die entsprechenden Interaktionen zwischen Ketamin und anderen Substanzen liegen nur spärliche Erkenntnisse vor.

Kardiopulmonales System

Das Ketamin-Razemat führt zu einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz um durchschnittlich 20%. Koronardurchblutung und myokardialer Sauerstoffverbrauch nehmen dadurch zu. Der Blutdruckanstieg resultiert hauptsächlich aus einer Zunahme des Herzzeitvolumens bei nahezu unverändertem peripheren Gefäßwiderstand; gleichzeitig kommt es zu einer Herzfrequenzsteigerung. Diese Wirkung nimmt bis zu einer Dosis von 1 mg/kg Ketamin-Razemat zu. Bei bereits initial hoher Herzfrequenz tritt keine wesentliche Steigerung auf [Adams 1994]. Als Wirkmechanismus dieser kardiovaskulären Stimulation wird eine zentrale Stimulation von rhombenzephalen Zentren des Gehirns angenommen [Ivankovich 1974]. Weiterhin beruht die sympathische Stimulation von Ketamin auf einer peripheren Wiederaufnahmehemmung von Katecholaminen, insbesondere von Noradrenalin, sodass es bei zusätzlicher Katecholamingabe zu Arrhythmien kommen kann [Montel 1973]. Die sympathomimetischen Reaktionen von Ketamin treten bei der gleichzeitigen Gabe von Propofol nur in geringem Ausmaß auf [Adams 2001].

Ketamin hat im Vergleich zu den übrigen Anästhetika nur einen geringen atemdepressiven Effekt. Höhere Dosierungen von Ketamin führen aber zur Abnahme des Atemminutenvolumens. Auf die glatte Muskulatur des Bronchialsystems hat Ketamin einen direkt relaxierenden Effekt [Hirota 1996]. Die pharyngealen und laryngealen Schutzreflexe bleiben unter Ketamin weitgehend erhalten, bieten aber keinen sicheren Schutz vor einer Aspiration. Die Speichel- und Sekretproduktion des respiratorischen Systems ist unter Ketamin gesteigert und kann die Aspirationsgefahr erhöhen [Heinz 2006].

Stoffwechsel und Toxizität

Die Anwendung von Ketamin über einen längeren Zeitraum führt zur Induktion von mikrosomalen Enzymen, die eine Dosisanpassung erforderlich machen können.

Dieser Effekt lässt sich schon nach 48 h nachweisen [Chan 2006]. Veränderungen der Leberdurchblutung können die Gesamtkörperclearance von Ketamin beeinflussen. Hepatotoxische Wirkungen von Ketamin sind nicht bekannt [Köppel 1990]. Das Gerinnungssystem wird nicht beeinflusst. Die Nierendurchblutung und die glomeruläre Filtrationsrate werden bei gesunden und niereninsuffizienten Patienten nicht verändert. Auch bei vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion kommt es nicht zu signifikanten Veränderungen in der Pharmakodynamik [Murphy 2005]. Ketamin gilt als sichere Substanz bei akuter intermittierender Porphyrrie und bei Myopathien. Der Glukosemetabolismus wird nur geringfügig beeinflusst. Ketamin besitzt eine große therapeutische Breite. Erst bei mehr als 20facher Überdosierung kommt es zu akuten toxischen, überwiegend kardialen Effekten. Die chronische Toxizität nach Langzeitgabe von Ketamin ist ebenfalls gering, teratogene Effekte wurden bisher nicht beobachtet. Die Gewebeverträglichkeit von Ketamin ist sehr gut, es kommt weder zu Injektionsschmerz noch zu Gefäßirritationen. Auch die intramuskuläre und subkutane Gabe sind problemlos möglich und werden gut vertragen [Hirlinger 1983].

2.3 NMDA-Rezeptoren und Ketamin

Ein drohender oder bestehender Gewebeschaden wird durch spezielle Sinnesfühler für Schmerz, die Nozizeptoren, erkannt. Nozizeptoren sind freie Membranstrukturen am peripheren Ende primär afferenter Neurone. Deren Axone sind entweder langsam leitende unmyelinisierte C-Fasern oder dünne myelinisierte A- δ -Fasern, die im Hinterhorn des Rückenmarks enden [Jänig 1995]. Bei Erregung wird der Neurotransmitter Glutamat ausgeschüttet, der sich an spezielle Glutamatrezeptoren vom Subtyp der AMPA-Rezeptoren (α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-Isoxazol-4-Propionsäure-Rezeptoren) bindet. AMPA-Rezeptoren bilden Kationenkanäle, die die schnelle Komponente des postsynaptischen Stroms vermitteln. Über die Erregung von Hinterhornneuronen wird das Signal unter anderem zum Thalamus und zum Kortex weitergeleitet, wodurch der Sinneseindruck „Schmerz“ entsteht [Basbaum 1984]. Anhaltende starke Schmerzreize führen zur weiteren Ausschüttung von großen Mengen Glutamat im Rückenmark, die dauerhafte Veränderungen im Nervensystem induzieren können [Woolf 2000]. Zu diesen Langzeitveränderungen führt unter

anderem die Aktivierung des Glutamatrezeptors vom Subtyp der NMDA-Rezeptoren. Diese NMDA-Rezeptoren vermitteln im Vergleich zu AMPA-Rezeptoren einen langsameren postsynaptischen Impuls. Die Leitfähigkeit des NMDA-Rezeptors ist bei negativen Membranpotential ($<-30\text{mV}$) sehr gering, da der Kanal durch Magnesiumionen blockiert ist. Die Bindung von Glutamat allein führt also nicht zur Öffnung der Ionenkanäle (Abbildung 2). Erst bei ausreichender Depolarisierung der postsynaptischen Membran kommt es zum Einstrom von Kalziumionen durch NMDA-Rezeptorkanäle in die Zelle [Yamakura 1999].

Es müssen also zwei Bedingungen für die Öffnung der NMDA-Rezeptorkanäle erfüllt sein:

- Glutamat muss an den NMDA-Rezeptorkanal binden und
- die Nervenzelle, in deren Membran sich der NMDA-Rezeptorkanal befindet, muss depolarisiert sein, um den Magnesiumionen-Block des Kanals aufzuheben.

Bei starken Schmerzreizen sind in der Regel beide Bedingungen erfüllt, denn Glutamat wird aus den nozizeptiven Nervenfasern freigesetzt und führt zusammen mit der ebenfalls freigesetzten Substanz P zu einer starken Erregung (Depolarisierung) der Neurone.

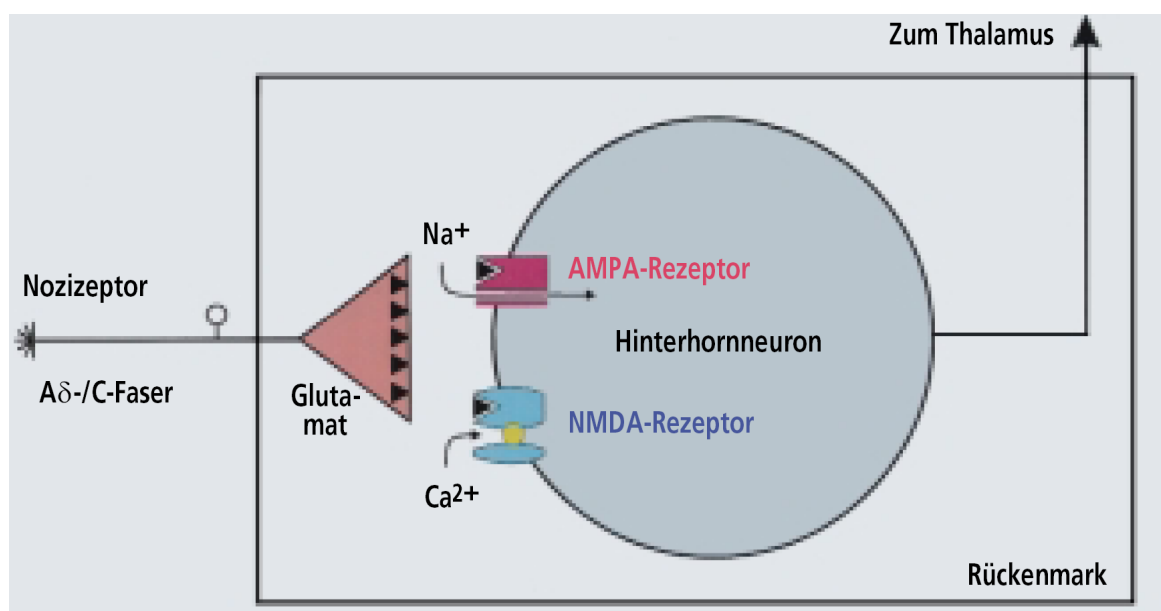


Abb. 2: Nozizeption und Übertragungsweg von peripheren Nervenfasern auf Neurone des ZNS. Die Aminosäure Glutamat aktiviert ligandengesteuerte Ionenkanäle. Die Blockade des NMDA-Rezeptorkanals durch Mg^{2+} wird erst durch starke Erregung der Membran aufgehoben. (entnommen aus [Sandkühler 2001])

Der Einstrom von Kalziumionen kann eine Reihe von Signaltransduktionswegen ak-

tivieren [Berridge 1998], die zu einer anhaltenden Veränderung der Zelleigenschaften führen (Abbildung. 3). Insbesondere die synaptische Übertragungsstärke zwischen den Schmerzfasern und den Hinterhornneuronen kann lang anhaltend potenziert werden („long-term potentiation“, LTP) [Bliss 1993].

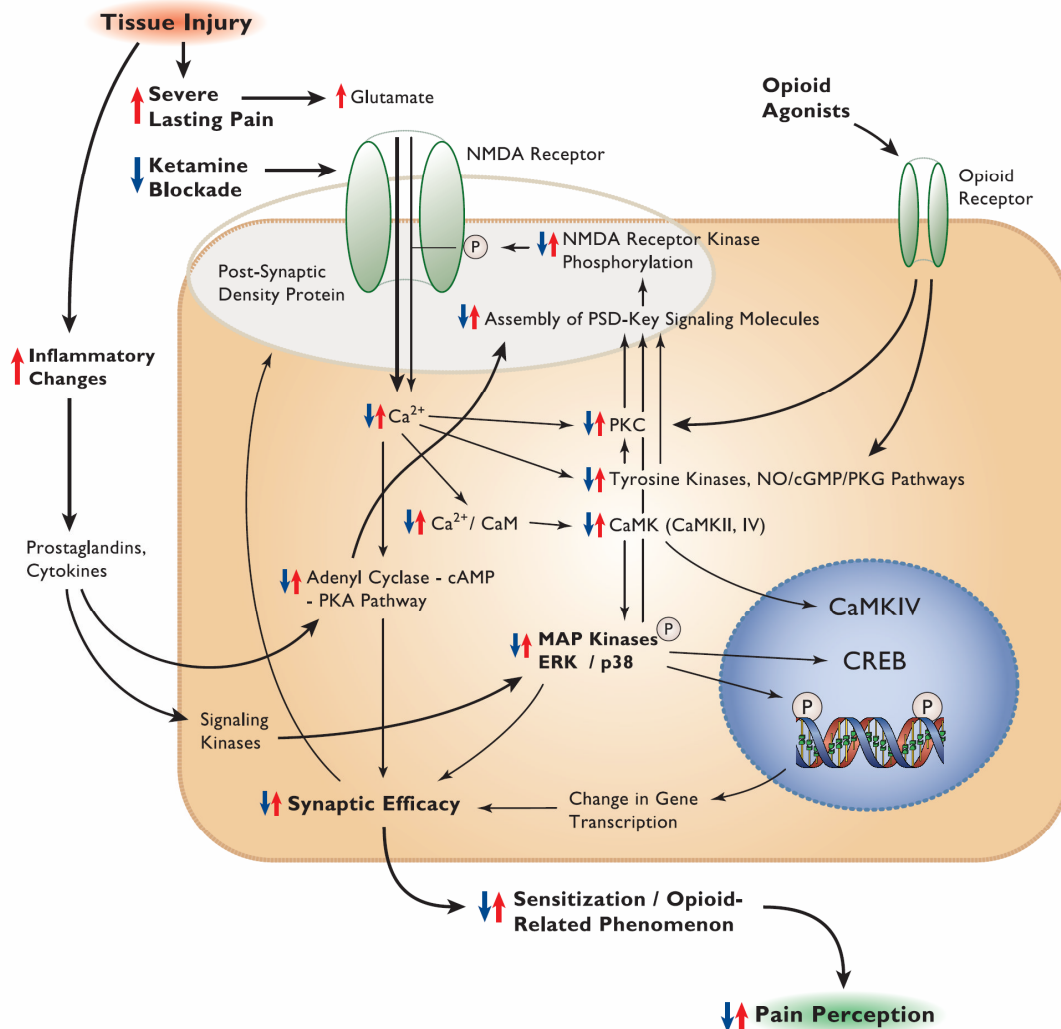


Abb. 3: Pathologischer Schmerz ist ein Ausdruck der neuronalen Plastizität. Auf ihr beruht die Entwicklung gesteigerten Schmerzerlebens und von den Phänomenen, die mit der Opioidtoleranz verbunden sind. Starke Schmerzen führen zur Aktivierung verschiedener Kinasen, die Membranrezeptoren verändern und so zu einer erhöhten neuronalen Erregbarkeit führen. Anhaltende Schmerzen oder sehr starke Schmerzzustände bewirken lang anhaltende Veränderungen über die wiederholte Auslösung dieser Kaskaden. Die NMDA-Rezeptoren sind entscheidend an dieser neuronalen Plastizität beteiligt und somit an der Entwicklung und Aufrechterhaltung von pathologischem Schmerzerleben.

Legende: MAP Kinases (mitogen-activated protein kinases), PKC (protein kinase C), NO (nitric oxide), CaMK (Ca^{2+} calmodulin kinase), ERK (extracellular signal-regulated kinases), PSD (postsynaptic density), CREB (cAMP response element binding protein).

↑ = pathophysiologisches Steigerung oder Aktivierung, ↓ = pathophysiologische Abnahme oder Reduzierung. ↑ = Steigerung oder Aktivierung durch starke Schmerzen oder Opioidgebrauch, ↓ = Abnahme oder Reduzierung durch Ketaminblockade. (entnommen aus [Himmelseher 2005])

Als Folge der synaptischen Langzeitpotenzierung im nozizeptiven System lösen dann bereits schwache Schmerzreize eine starke Erregung der nozizeptiven Hinterhornneurone aus und führen zu einer zentralen Sensibilisierung für Schmerzreize [Sandkühler 2000].

Es gibt unterschiedliche Ansatzpunkte, um die zentrale Sensibilisierung für Schmerzen zu reduzieren (Abbildung 4). Periphere Leitungsblockaden sind eine Möglichkeit, die Freisetzung von Glutamat aus den nozizeptiven Fasern zu verhindern. Eine weitere Möglichkeit, den Kalziumeinstrom in die nozizeptiven Neurone des Hinterhorns zu unterbinden, ist die direkte pharmakologische Blockade der NMDA-Rezeptoren, zum Beispiel mit Ketamin oder Metamin. Weiterhin kann durch postsynaptische Hemmung der nozizeptiven Hinterhornneurone des Rückenmarks die Erregung der Neurone verringert werden, sodass die Blockade des NMDA-Rezeptorkanals durch Mg^{++} -Ionen weiter besteht. Dies geschieht zum Beispiel durch eine Spinalanalgesie mit Opioiden, die an postsynaptische Opioidrezeptoren binden.

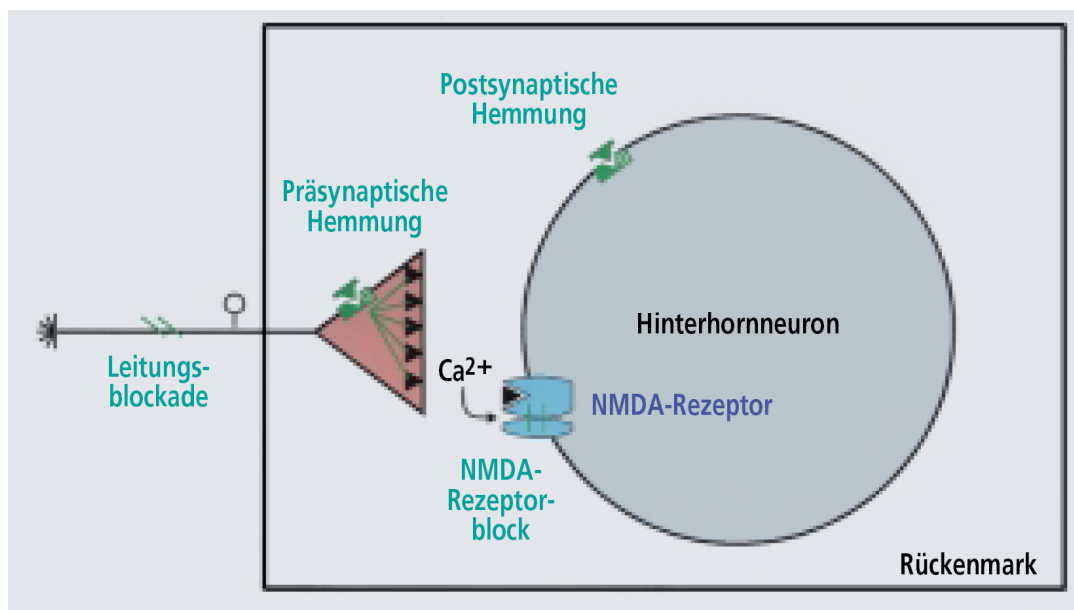


Abb. 4: Angriffspunkte der präventiven Analgesie. Unterschiedliche Maßnahmen können die zentrale Sensibilisierung für Schmerzen verhindern oder reduzieren. (entnommen aus [Sandkühler 2001])

Der Mensch verfügt selbst über eine suffiziente körpereigene Schmerzabwehr. Prä- und postsynaptisch werden nozizeptive Neurone gehemmt, indem Endorphine, Monoamine und hemmende Aminosäuren ausgeschüttet werden [Basbaum 1984]. Die körpereigenen Schutzmechanismen sind großen Schwankungen unterworfen. So kann eine insuffiziente Schmerzabwehr zu einer gesteigerten Schmerzempfindlich-

keit und zur Chronifizierung von Schmerzen führen [Sandkühler 1998].

Für die Behandlung von Schmerzen stehen Analgetika zur Verfügung, wobei die „zentralen“ Analgetika – die Opioide – eine wichtige Rolle in der Therapie des Schmerzes einnehmen.

2.4 Remifentanyl

Die in der Anästhesie eingesetzten Opioide Fentanyl, Alfentanyl, Sufentanyl und Remifentanyl gehören zu der Gruppe der 4-Anilinopiperidin-Opioideanalgetika (Abbildung 5). Im Unterschied zu allen bisher verfügbaren Opioiden wird Remifentanyl aufgrund seiner Esterstruktur durch körpereigene unspezifische Plasma- und Gewebeeresterasen metabolisiert, wobei dieser Abbauvorgang unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion erfolgt und die entstehenden Metabolite am μ -Opiodrezeptor nahezu unwirksam sind [Glass 1999].

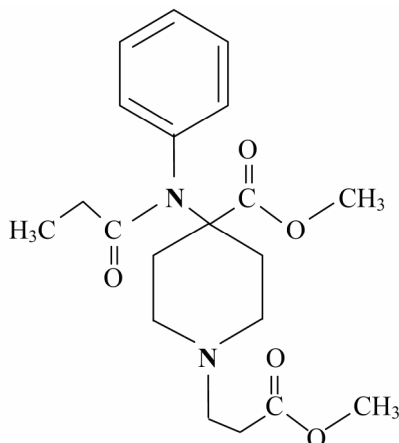


Abb. 5: Strukturformel von Remifentanyl (entnommen [James 1992])

Die kurze kontext-sensitive Halbwertszeit bleibt auch nach mehrstündiger Applikation konstant bei 3 bis 4 min [Westmoreland 1993]. Auch bei hochdosierter Gabe kommt es nicht zu Kumulationseffekten. Die geringe Lipophilie von Remifentanyl führt innerhalb kurzer Zeit zu einem Konzentrationsgleichgewicht zwischen Gefäßsystem und zentralem Nervensystem und so zu einer kurzen Anschlagzeit [Wilhelm 2003 b]. Bei intravenöser Anwendung wurde bisher keine Histaminfreisetzung beobachtet. Es besteht aber - wie bei den anderen Opioiden - eine emetische Wirkung. Besonders bei Bolusgabe können Bradykardien, Thoraxrigidität und hypotone Phasen auftreten.

Wegen der schnellen Metabolisierung wird Remifentanyl im klinischen Alltag kontinuierlich über eine Spritzenpumpe appliziert. Da Remifentanyl nach Infusionsende rasch abgebaut wird, kommt es zu einem schnellem Analgesieverlust. Daher ist die Gabe von Analgetika vor Operationsende erforderlich, was jedoch nicht zu einer Verzögerung des Aufwachens führt [Kochs 2000].

Diese bisher einzigartigen pharmakokinetischen Eigenschaften von Remifentanyl ermöglichen eine hochdosierte intraoperative Opioidanalgesie mit einem anschließend schnellen und sicheren Erwachen [Egan 1993]. Durch den Einsatz von Remifentanyl ist eine Neukonzeption der Technik der Allgemeinanästhesie möglich bzw. auch notwendig [Wilhelm 1998 b].

2.5 Propofol

Propofol (2,6-Diisopropylphenol) ist ein Alkylphenolderivat. Seine Strukturformel ist in Abbildung 6 dargestellt. Es ist aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit und geringen Kumulation die Basissubstanz der meisten Konzepte einer total intravenösen Anästhesie (TIVA). Propofol wirkt als Hypnotikum und hat keine analgetische Wirkung. Es ist stark lipophil, wird bis zu 98% an Plasmaeiweiße gebunden und vorwiegend in der Leber metabolisiert. Die Ausscheidung der inaktiven Metabolite erfolgt zu 88% renal. Die zentrale Wirkung erfolgt über eine Aktivierung des GABA_A-Rezeptorkomplexes [Frenkel 1992] und setzt nach intravenöser Injektion bereits nach 25 - 40 s ein, die nach Bolusgabe 5 bis 8 min anhält [Larsen 2006].

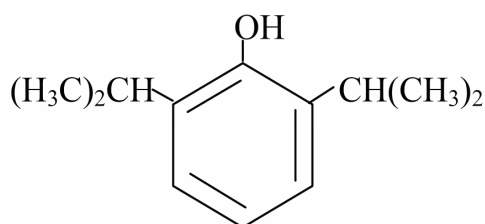


Abb. 6: Strukturformel von Propofol (entnommen aus [<http://en.wikipedia.org/wiki/Propofol> 2008])

Die Clearance von Propofol beträgt rund 30 ml/min/kg, sodass auch bei längerer Infusionsdauer die kontext-sensitive Halbwertszeit dieser Substanz unter 40 min bleibt [Shafer 1988]. Klinisch resultiert hieraus eine gute Steuerbarkeit und nach Infusionsende ein relativ zügiges Erwachen aus der Narkose [Wilhelm 1998 a]. Das Erwachen

nach Propofol-Anästhesie wird von vielen Patienten als angenehm geschildert. Propofol besitzt offensichtlich eigene antiemetische Eigenschaften [Cechetto 2001], so dass der Einsatz bei entsprechenden Risikogruppen indiziert ist. Propofol und Remifentanyl gehören aufgrund ihrer Pharmakokinetik und -dynamik zu den Anästhetika, die gut geeignet sind zur Durchführung einer Fast-Track-Anästhesie in der Gynäkologie.

2.6 EEG-Monitoring – Narcotrend

Die Elektroenzephalographie (EEG) wurde 1929 in die klinische Neurologie eingeführt [Berger 1929]. Von den Ganglienzellen der Hirnrinde ausgehende Potentialschwankungen werden mit Elektroden von der Kopfhaut abgeleitet und ermöglichen eine Beurteilung des aktuellen Zustandes der Hirnfunktion. Der Frequenzbereich der hauptsächlich vorkommenden EEG-Wellen liegt zwischen 0,5 - 30/s, die Amplitude zwischen 20 und 300 μ V. Für die Auswertung von EEG-Kurven werden 4 Frequenzbereiche unterschieden:

- Delta (δ) 0,5 – 4 Hz
- Theta (θ) 4 – 8 Hz
- Alpha (α) 8 – 13 Hz
- Beta (β) > 13 Hz

Die Beurteilung von Frequenz, Amplitudenform, Häufigkeit und Lokalisation der Aktivität im EEG erlaubt - neben der Erhebung von pathologischen Veränderungen wie Herdbefunden und Krampfpotentialen - auch die Bewertung von Elektroenzephalogrammen im Rahmen von physiologischen Bewusstseinsveränderungen. Anästhetika, Sedativa, Hypothermie, Hypoglykämie und globale Hypoxie führen zu generalisierten EEG-Veränderungen, die über allen Regionen des Kortex ähnlich ausgeprägt sind. Mit der Untersuchung dieser Einflüsse von Anästhetika wurde bereits kurze Zeit nach der Entwicklung der Elektroenzephalographie begonnen. Obwohl die Zusammenhänge zwischen Anästhesie und EEG schon in den 1930er Jahren belegt werden konnten [Gibbs 1937], spielte das perioperative Neuromonitoring im klinischen Alltag nur eine untergeordnete Rolle. Erst in den letzten 25 Jahren fand das EEG wieder mehr Interesse in der Anästhesie, und es wurden Untersuchungen zur Interpretation der EEG-Veränderungen während der Allgemeinanästhesie

durchgeführt, die in der praktischen Anwendung das anästhesiologische Vorgehen beeinflussen [Pichlmayr 1983]. Für ein EEG-Monitoring ist die alleinige Darstellung des Originalsignals nicht ausreichend. Eine ständige EEG-Beobachtung ist in der Praxis nicht durchführbar und würde von anderen Aufgaben ablenken. Durch den Fortschritt in der Computer- und Monitortechnologie wurden verschiedene Indizes zur Beurteilung des Narkose-EEGs entwickelt, die es erlauben, direkt am Patienten und zeitnah eine Überwachung und Beurteilung der Narkosetiefe durchzuführen [Wilhelm 2003 a].

In dieser Untersuchung wurde ein Narcotrend-Compact [MonitorTechnik, Bad Bramstedt, Deutschland] zur Messung der Narkosetiefe verwendet (Abbildung 7). Der Narcotrend ist ein automatisches EEG-Messsystem, das von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe der Hochschule Hannover entwickelt wurde. Die Ableitung des Roh-EEG-Signals erfolgt mit handelsüblichen (EKG-) Klebeelektroden. Bei der zur Überwachung des Narkose-EEGs üblichen Einkanal-Ableitung werden zwei Messelektroden im Mindestabstand von 8 cm sowie eine Referenzelektrode auf der Stirn befestigt. Da es sich um generalisierte EEG-Veränderungen handelt, reicht ein EEG-Kanal aus, um sie darzustellen [Schultz 2002].



Abb. 7: Der EEG-Monitor Narcotrend-Compact in der Version 4.0. Neben dem Roh-EEG-Signal (oben) werden das aktuelle EEG-Stadium und der Narcotrend-Index dargestellt. Weiterhin kann der Monitor im Bildschirm unten rechts wahlweise die relative Bandleistung, das Powerspektrum, eine Darstellung von Median und spektraler Eckfrequenz 95% oder – wie hier – den Stadienverlauf („Cerebrogramm“) anzeigen.

Mit Hilfe mathematisch-statistischer Verfahren wird eine Bewertung des Narkose-

EEG vollzogen [Schultz 2006]. Dabei klassifiziert der Narcotrend das EEG zeitnah in 6 verschiedene Stadien (A - F) mit Unterstadien, die dann zur Anästhesiesteuerung herangezogen werden. Zusätzlich ist in der verwendeten Version 4.0 ein numerischer EEG-Index verfügbar mit einer Skala von 100 (Stadium A = wach) bis 0 (Stadium F = tiefste Narkose) und ermöglicht so eine Abschätzung der Anästhesietiefe [Kreuer 2006]. Die Tabelle 2 zeigt die Narcotrend-Messwerte und Unterstadien.

Tab. 2: Narcotrend-EEG-Stadien und zugehörige Indexbereiche (Version 4.0) (entnommen aus [Kreuer 2006])

Klinischer Zustand	Narcotrend-Stadium	Narcotrend-Index
Wachheit	A	100-95
Müdigkeit/Sedierung	B ₀	94-90
	B ₁	89-85
	B ₂	84-80
Sedierung/oberflächliche Anästhesie	C ₀	79-75
	C ₁	74-70
	C ₂	69-65
Allgemeinanästhesie	D ₀	64-57
	D ₁	56-47
	D ₂	46-37
Tiefe Allgemeinanästhesie	E ₀	36-27
	E ₁	26-20
	E ₂	19-13
Burst-Suppression-EEG bis Nulllinie	F ₀	12-5
	F ₁	4-0

In mehreren Untersuchungen wurde der Zusammenhang zwischen den Narcotrendstadien und der Anästhesietiefe validiert [Kreuer 2004, Panousis 2007]. Vergleichende Studien zeigten, dass das Neuromonitoring eine patientengerechte Dosierung der Anästhetika ermöglicht und dazu beiträgt, inakzeptabel tiefe oder flache Anästhesien zu vermeiden [Wilhelm 2002]. Die Überwachung der Narkosetiefe kann ebenfalls dazu beitragen, das Risiko von Awareness im Rahmen einer Allgemeinanästhesie zu vermindern [Ekman 2004].

2.7 Fast-Track-Konzepte

Das Ziel, die perioperative Versorgung des Patienten zu optimieren, hat zur Entwicklung von Fast-Track-Konzepten in der Anästhesie und in der Chirurgie geführt [Wilmore 2001]. Das Zusammenführen dieser Konzepte aus der Anästhesie und der Chirurgie führt schrittweise zu einem tiefgreifenden Wandel in der Patientenversorgung [White 2007]. Das gewünschte Ergebnis ist ein Patient, der postoperativ wach, schmerzfrei und ohne einschränkende Nebenwirkungen ist. Die Voraussetzungen zur Durchführung von Fast-Track-Konzepten sind:

- Möglichst geringes Operationstrauma
- Optimale Schmerztherapie
- Vermeidung von PONV (postoperative nausea and vomiting)
- Normothermie (und damit auch Vermeidung von Shivering)
- Vollständige neuromuskuläre Erholung
- Frühzeitige Mobilisation und Rehabilitation

Operationstrauma

In der Chirurgie hat die Einführung von minimalinvasiven Techniken die perioperativen Belastungen reduziert und zur Verringerung des operativen Gewebetraumas geführt.

PONV

Für das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) als einer belastenden Nebenwirkung gibt es Prädiktoren, anhand derer sich ein Risikoscore errechnen lässt [Apfel 2004]. Folgende Risikofaktoren wurden identifiziert: weibliches Geschlecht, Patienten mit PONV in der Anamnese, Nichtraucher und Gabe von Opioiden zur postoperativen Schmerztherapie (Tabelle 3).

Die Patientinnen der vorliegenden Untersuchung haben ein Risiko von 40 bis 80 % für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen. Eine Prophylaxe sollte bei Patienten nach einem Algorithmus durchgeführt werden [Apfel 2004].

Tab. 3: PONV-Risikoscore nach [Apfel 2002]

PONV – Risikoscore					
Weibliches Geschlecht					1
Anamnestisch PONV oder Reisekrankheit					1
Nichtraucher-Status					1
Postoperativ Opioide					1
Gesamtpunktzahl	0	1	2	3	4
approximiertes PONV-Risiko (%)	10	20	40	60	80

Schmerztherapie

Die Anwendung neuer Anästhetika im Rahmen des Fast-Track-Konzepts macht es erforderlich, die Vorteile dieser Technik, wie kurze Aufwach-, Wechsel- und Überwachungszeiten, postoperativ nicht durch eine unzureichende oder falsch dimensionierte Schmerztherapie in Frage zu stellen. Die multimodale bzw. balancierte Schmerztherapie hat sich zur postoperativen Analgesie bewährt. Die angepasste Nutzung und Kombination der analgetischen Effekte der Opioid- und Nicht-opioidanalgetika kann die Wirkung verbessern und die potentiellen Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen reduzieren. Auch Regionalanästhesieverfahren sind prinzipiell eine hervorragende Möglichkeit zur Schmerztherapie, deren Anwendbarkeit aber bei vielen Eingriffen an ihre Grenzen stößt. So ist die Periduralanästhesie beispielsweise eine hervorragende Möglichkeit zur postoperativen Schmerztherapie bei großen abdominalchirurgischen Eingriffen, bei kleinen oder mittleren Eingriffen wie der vaginalen Hysterektomie aber ist eine zusätzliche Periduralanästhesie zur Allgemein-anästhesie auf Grund einer Nutzen-Risiko-Analyse unüblich.

2.8 Stellenwert von Ketamin im Rahmen eines perioperativen balancierten Analgesiekonzepts

Auf der Suche nach einem multimodalen Konzept, das die Schmerztherapie mit verschiedenen Maßnahmen optimiert, ist Ketamin eine vielversprechende Alternative

[Himmelseher 2005]. Die analgetische Wirkung des Ketamins wird über einen eigenständigen Rezeptortyp, dem N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor, vermittelt, sodass diese verschiedenen Ansatzpunkte die Notwendigkeit von Opioiden verringern können. Opiode haben einen festen Stellenwert in der Schmerztherapie. Sie führen aber regelmäßig zu Nebenwirkungen, die durch die Bindung an die Opioidrezeptoren und deren Subtypen vermittelt werden [Cami 2003]. Atemdepression, starke Sedierung, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und psychische Veränderungen können den weiteren Genesungsprozess verzögern. So ist es sinnvoll, Schmerztherapie nicht nur mit Opioiden durchzuführen, sondern deren Einsatz zu minimieren oder gänzlich zu vermeiden. Im Rahmen multimodaler Schmerztherapiekonzepte macht es Sinn, Opiode mit anderen Analgetika zu kombinieren bzw. durch diese zu ersetzen. Etabliert hat sich dabei die Anwendung von Nichtopioiden.

Daher ist es von besonderem Interesse zu untersuchen, ob die Anwendung von Ketamin die Schmerztherapie verbessern und das Auftreten von Nebenwirkungen reduzieren kann.

2.9 Fragestellung der vorliegenden Studie

Im Zusammenhang mit modernen Anästhesiekonzepten wurde die präventive analgetische Wirkung von Ketamin bisher wenig untersucht. Die Durchführung von total intravenösen Anästhesien (TIVA) als sogenannte „Fast-Track-Anästhesie“ erfordert, dass Konzepte für die perioperative Schmerztherapie entwickelt und überprüft werden [White 2007].

Eine vaginale Hysterektomie ist für die Patientinnen gerade in den ersten 24 h mit starken Schmerzen verbunden, sodass eine Optimierung der Schmerztherapie wünschenswert ist, um den Bedarf an Opioiden - und damit auch das Auftreten von Nebenwirkungen – zu reduzieren. Gleichzeitig sollte die Anwendung von Ketamin im klinischen Alltag möglichst praktikabel sein, sodass wir Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer Einmaldosierung von Ketamin intravenös vor dem Hautschnitt untersuchten.

Insgesamt ergaben sich für die vorliegende Untersuchung folgende Fragestellungen:

FRAGESTELLUNG:

- Reduziert die präventive Gabe von 25 mg Ketamin 3 min vor OP-Beginn (Hautinzision) den postoperativen Opioidbedarf im Vergleich zur Gruppe ohne Ketamin?
- Können unerwünschte Opioid-Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen oder Pruritus durch den Einsatz von Ketamin vermindert werden?
- Kommt es zu einer Verbesserung der Patientenzufriedenheit bei Anwendung von Ketamin?
- Ergeben sich Unterschiede bei den Kreislaufparametern?
- Ergeben sich Unterschiede im Aufwachverhalten, Sedierungsgrad oder bezüglich der psychomimetischen Nebenwirkungen?

3 MATERIAL UND METHODIK

3.1 Patientinnen

Die vorliegende Untersuchung wurde prospektiv mit dem Einverständnis der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster durchgeführt. Die Patientinnen wurden am Vortag der Operation über den Ablauf und die Befragung ausführlich aufgeklärt und stimmten der Aufnahme in die Studie schriftlich zu. Jederzeit konnten die Patientinnen den Abbruch der Untersuchung verlangen und wurden auch auf diese Möglichkeit hingewiesen.

Eingeschlossen in die Studie wurden 70 Patientinnen im Alter von 18 bis 65 Jahren der ASA-Gruppen I bis III (American Society of Anesthesiologists), die zu einer elektiven vaginalen Hysterektomie in die Klinik aufgenommen wurden. Gemäß den Vorgaben der Ethikkommission erfolgte die Zuteilung der Patientinnen zu den Untersuchungsgruppen sequenziell, gleichzeitig musste der die Narkose durchführende Anästhesist über die Gruppenzuteilung informiert sein. Die Datenerhebung für die eigentlichen Zielparameter der vorliegenden Untersuchung, also während der Aufwachphase und bezüglich der anschließenden Schmerztherapie, erfolgte dann aber verblindet durch einen anderen Anästhesisten bzw. durch eine Anästhesiepflegekraft im Aufwachraum. Der „verblindete“ Anästhesist übernahm die Narkose unmittelbar vor OP-Ende und war in die Details der Untersuchung genau eingewiesen worden, war aber über die Gruppenzugehörigkeit der Patientinnen nicht informiert. Gleiches galt für die Anästhesiepflegekraft im Aufwachraum.

3.2 Ausschlusskriterien

Bei der ausführlichen Befragung und körperlichen Befunderhebung führten folgende Kriterien zum Ausschluss aus der Untersuchung:

- Patientinnen, bei denen die Operation in rückenmarknaher Regionalanästhesie durchgeführt wird,

- wesentliche Einschränkungen der Nierenfunktion (Kreatinin > 2 mg/dl, dialysepflichtige Niereninsuffizienz),
- wesentliche Einschränkung der Leberfunktion (Bilirubin > 2 mg/dl, anamnestische Hinweise für eine Leberzirrhose),
- wesentliche Einschränkungen der Lungenfunktion ($FEV_1 < 2l$),
- Kontraindikationen oder bekannte Unverträglichkeit gegen eine der verwendeten Substanzen,
- Eine nicht oder ungenügend behandelte Hyper- oder Hypothyreose, ein schlecht eingestellter oder unbehandelter Hypertonus, eine instabile Angina pectoris,
- neurologische Vorerkrankungen, die die Durchführung der psychomotorischen Tests behindern,
- Dauertherapie mit Opioiden oder Psychopharmaka, Medikamentenabhängigkeit,
- Body Mass Index > 30,
- Patientinnen mit erwartetem schwierigem Atemweg bei Maskenbeatmung oder Intubation,
- Ablehnung der Untersuchung durch die Patientin.

3.3 Aufklärungsgespräch und Prämedikation

Am Vortag erfolgte das ausführliche Aufklärungsgespräch über die Anästhesie und dem Studienablauf. Die Patientinnen stimmten schriftlichen der Durchführung zu. Die Einweisung in den Gebrauch der PCIA-Pumpe (PCA Freedom 5, Vygon, Ecoen, Frankreich) für die patientenkontrollierte intravenöse Analgesie (PCIA) und der numeric rating scale (NRS) zur Beurteilung des Schmerzniveaus erfolgte im Rahmen dieses Aufklärungsgesprächs.

Alle Patientinnen erhielten als Prämedikation um 22 Uhr am Vorabend und am Morgen der Operation 0,1 bis 0,15 mg/kg Diazepam (Diazepam-ratiopharm[®], Ratiopharm GmbH & Co., Ulm) per os.

3.4 Vorbereitungen vor der Narkoseeinleitung

Im Anästhesieeinleitungsraum wurden die Patientinnen an einen Monitor (Datex-Ohmeda® S/5, Helsinki, Finnland) zur Überwachung von 3-Kanal-EKG, nicht-invasivem Blutdruck (NIBP) und Pulsoxymetrie angeschlossen. Eine Venenverweilkanüle wurde in Lokalanästhesie am Unterarm gelegt. Zur EEG-Signalaufnahme mit dem Narcotrend® Compact Monitor wurden den Patientinnen, nach Vorbereitung der Haut, Einmal-Klebeelektroden (Blue Sensor P, Ambu, Ballerup, Dänemark) nach Herstellerangaben auf der Stirn befestigt.

3.5 Narkoseeinleitung

Die Narkoseeinleitung und -führung erfolgte als total intravenöse Anästhesie (TIVA). Die Anästhesieeinleitung war in beiden Gruppen identisch: Primär erfolgte über 3 min die Präoxygenierung der Patientinnen mit 10 l/min Sauerstoff. Die Einleitung begann mit Fentanyl (Fentanyl-Janssen®, Janssen-Cilag GmbH, Neuss) in einer Dosierung von 2 µg/kg. Propofol (Propofol-Lipuro® 1%, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) wurde 3 min nach der Opioidgabe in einer Dosierung von 2 mg/kg über 30 s verabreicht. Gegebenenfalls wurden 10 mg Propofol alle 10 s bis zum Verlust des Lidreflexes nachinjiziert. Nach dem Bewusstseinsverlust wurden alle Patientinnen bis zur Intubation mit 10 l/min Sauerstoff beatmet. Die Relaxierung erfolgte mit 0,6 mg/kg Rocuronium (Esmeron®, Organon GmbH, Oberschleißheim), die orotracheale Intubation erfolgte nach einer weiteren Wartezeit von 2 min.

3.6 Narkoseführung und intraoperatives Monitoring

Nach der Intubation wurde die Anästhesie mit der kontinuierlichen Gabe von Remifentanyl (Ultiva®, GlaxoSmithKline GmbH & Co., München) in der Dosierung von 0,2 µg/kg/min und der kontinuierlichen Gabe von 2-6 mg/kg/h Propofol fortgesetzt; die genaue Dosierung des Propofol erfolgte anhand der Messung der Narkosetiefe durch den Narcotrend-Monitor, wobei ein Narcotrendindex von 40 angesteuert wurde.

Alle Patientinnen erhielten zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) 4 mg Dexamethason (Fortecortin[®], Merck, Darmstadt) und 12,5 mg Dolasetron (Anemet[®], Aventis Pharma, Frankfurt/Main). Die Narkosebeatmung erfolgte im halbgeschlossenen System (Narkosebeatmungsgerät Cato[®], Dräger, Lübeck) mit einem Sauerstoff-Luft-Gemisch (1:1), wobei eine endtidale CO₂-Konzentration von 35 bis 40 mmHg angestrebt wurde. Der Frischgasfluss wurde auf 1 l/min reduziert. Zur Erhaltung der Normothermie wurden die Patientinnen perioperativ gewärmt (WarmTouch[®], Nellcor, Pleasanton, USA). Die Körpertemperatur wurde über eine nasopharyngeale Temperatursonde überwacht. In der Kontrollgruppe erfolgte keine weitere Intervention, während in der Ketamin-Gruppe 3 min vor OP-Beginn 25 mg Ketaminrazemat (Ketamin Curamed, DeltaSelect GmbH, Dreieich) intravenös appliziert wurden. In beiden Gruppen erhielten die Patientinnen 30 min vor dem erwarteten Operationsende 0,05 mg/kg Morphin (MSI Mundipharma[®], Mundipharma GmbH, Limburg/Lahn) sowie 1 g Paracetamol (Perfalgan[®], Bristol-Myers Squibb GmbH, München) intravenös. Dabei wurde die 100 ml-Perfalgan-Infusion über 10 min infundiert. Während der Anästhesieeinleitung und der Operation wurden die Herzfrequenz, der Blutdruck, die Sauerstoffsättigung und die Werte des Narcotrendmonitors nach dem in der Anlage beigefügten Studienprotokoll erhoben. Die Narkoseführung und die intraoperative Flüssigkeitstherapie richteten sich nach den üblichen klinischen Kriterien, wobei die folgenden Interventionsgrenzen und –maßnahmen festgelegt wurden [Garrioch 1993]:

- Hypertonie: systolischer arterieller Druck (SAP) > 200 mmHg oder 40 mmHg über dem Messwert vor Anästhesieeinleitung
- Hypotonie: SAP < 100 mmHg oder 40 mmHg unter dem Messwert vor Anästhesieeinleitung
- Tachykardie: Herzfrequenz (HF) > 100/min
- Bradykardie: HF < 45/min

Bei Hypertonie, Tachykardie oder anderen Zeichen einer unzureichenden Analgesie konnte ein Remifentanilbolus von 0,5 µg/kg gegeben werden und/oder die Remifentanilinfusion um 0,05 µg/kg/min gesteigert werden. Diese Maßnahme konnte nach Bedarf wiederholt werden.

Bei Hypotonie konnte in beiden Gruppen bei Volumenmangel Vollelektrolytlösung (Jonosteril® 1/1 E, Fresenius AG, Bad Homburg) gegeben werden oder aber ein Cafedrin/Theodrenalin-Bolus (Akrinor®, AWD Pharma GmbH & Co.KG, Dresden) von 0,3 -0,5 ml mit bedarfsadaptierter Wiederholung. Weiterhin konnte nach Maßgabe des Anästhesisten die Remifentanildosis in Schritten von 0,05 µg/kg/min reduziert werden bis zu einem Minimum von 0,1 µg/kg/min. Bradykardien wurden bei Abfall der Herzfrequenz auf unter 40/min bzw. bei hämodynamischer Relevanz mit 0,5 mg Atropin (Atropinsulfat Braun®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) i.v. therapiert.

3.7 Narkoseausleitung und Ermittlung der Aufwachzeiten

Mit Beendigung der letzten Naht wurde in beiden Gruppen die Opioid- und die Propofolzufuhr beendet; dies war definitionsgemäß das Operationsende und das Ende der Anästhetikazufuhr.

Um am Ende der Operation einen Relaxansüberhang ausschließen zu können, wurde die neuromuskuläre Erholung am Nervus ulnaris 10 min vor dem erwarteten OP-Ende mittels Train-of-four- (TOF) und Double-burst-Stimulation (DBS, Relaxometer Innervator 252, Fisher & Paykel, New Zealand) überwacht; eine Antagonisierung war in keinem Fall erforderlich. Die Extubation der Patientinnen erfolgte auf dem Operationstisch. Die Zeitpunkte folgender Ereignisse wurden festgehalten:

- Extubation nach Operationsende,
- die Patientin öffnet auf Aufforderung die Augen,
- die Patientin hebt auf Aufforderung die Arme an,
- die Patientin nennt auf Aufforderung ihren Namen.

3.8 Postoperative Überwachung und Schmerztherapie

Nach der Extubation wurden die Patientinnen in den Aufwachraum (AWR) übernommen. Dort erfolgte der Anschluss der PCIA-Pumpe für die patientenkontrollierte intravenöse Analgesie (PCIA) mit 100 mg Morphin (MSI Mundipharma®,

Mundipharma GmbH, Limburg/Lahn) auf 50 ml NaCl 0,9% (Konzentration 2 mg/ml, Bolus 0,5 ml = 1 mg, Bolussperrzeit 5 min).

Kam es im Aufwachraum oder auf der Station zu postoperativer Übelkeit und Erbrechen, so erhielten die Patientinnen 62 mg Dimenhydrinat (Vomex A[®], Astellas Pharma, München) in 100 ml NaCl 0,9% als Kurzinfusion über 15 min. Beim Auftreten von postoperativem Shivering im Aufwachraum erhielten die Patientinnen 75 µg Clonidin (Clonidin-ratiopharm[®], Ratiopharm GmbH & Co., Ulm), die Clonidingabe konnte bei Bedarf einmal wiederholt werden.

Bei der Ankunft im Aufwachraum und zu vorher festgelegten Zeitpunkten (15, 30, 45, 60, 90 und 120 min) wurden gemäß Studienprotokoll folgende Messwerte erhoben:

- Morphinverbrauch in mg
- individuell empfundene Schmerzen mittels „numeric rating scale“ (NRS) in Ruhe und bei Belastung (Husten)
- Sedierungsscore (Tabelle 4)
- Patientenzufriedenheit
- psychomimetische Reaktionen wie Koordination, Sprache, Orientierung zu Zeit, Ort und Person sowie die Auslösung von visuellen Symptomen (siehe unten)
- Vitalparameter NIPB, Puls, Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz

Diese Daten wurden auch nach der Entlassung aus dem Aufwachraum auf der Normalstation zu den Zeitpunkten 4, 6, 8 und 24 h postoperativ erfasst. Die Schmerztherapie wurde als Kombination aus PCIA über die Schmerzpumpe und intravenöser Applikation von Paracetamol in einer Dosierung von 1 g alle 6 h (06:00 Uhr, 12:00 Uhr, 18:00 Uhr, 24:00 Uhr) fortgeführt. Die PCIA-Therapie mit Morphin wurde 24 h nach Operationsende beendet und die Weiterführung der Schmerztherapie durch den behandelnden Stationsarzt übernommen.

Postoperativ wurden folgende Tests durchgeführt:

Numerische Rating Skala (NRS): Mit einem Wert von 0 (kein Schmerz) bis 10 (maximal vorstellbarer Schmerz) gibt die Patientin zu den vorgegebenen Zeiten den für sie geltenden Schmerz selbst an [Jensen 1989].

Sedierungsscore: Zu den angegebenen Zeitpunkten wird der Sedierungsgrad der Patientinnen mit Hilfe einer Skala von 1 bis 5 beurteilt (Tabelle 4).

Tab. 4: Sedierungsscore

Sedierungsscore	Klinischer Zustand
1	Schlafend, nicht weckbar
2	Schlafend, schwer weckbar
3	Schlafend, leicht weckbar
4	Wach und ruhig
5	Wach und unruhig

Wünschenswert war ein Wert von 4 (wacher und ruhiger Patient). Der Sedierungsscore erfasst hier ebenfalls die Sedierung durch die postoperative Schmerztherapie.

Patientenzufriedenheit: Zu den angegebenen Zeitpunkten wird die Zufriedenheit der Patientinnen mit Hilfe einer Skala von 1 bis 5 beurteilt (1 sehr zufrieden, 2 zufrieden, 3 indifferent, 4 unzufrieden, 5 sehr unzufrieden).

Psychomimetischen Reaktionen:

Die Wahrnehmungen in den verschiedenen Sinnesgebieten wurden durch standardisierte Tests überprüft.

- Koordination (gleichzeitiges Heben des Armes und Nennen des Namens): 0 für nicht möglich, 1 für möglich
- Sprache: 0 keine verbale Äußerung möglich, 1 verwaschene Sprache, 2 klare Sprache
- Orientierung zu Zeit, Ort und Person: jeweils 0 für „Nein“, 1 für „Ja“
- Das Auftreten von Halluzinationen wurde durch das Vorlegen von standardisierten Bildern und Mustern, die visuelle Symptome auslösen, überprüft [Margraf 1990]: 0 keine Reaktion oder Assoziation, 1 Reaktion / angstausslösend.

3.9 Ablaufschemata für beide Patientinnengruppen

3.9.1 Ketamin-Gruppe

Zeitachse	Ketamin-Gruppe
Vorabend	<ul style="list-style-type: none"> • Diazepam 0,1-0,15 mg/kg oral
OP-Morgen	<ul style="list-style-type: none"> • Diazepam 0,1-0,15 mg/kg oral
Narkoseeinleitung	<ul style="list-style-type: none"> • Präoxygenierung mit Sauerstoff 10 l/min • Fentanyl 2 µg/kg • Anästhesieeinleitung mittels Propofol 2 mg/kg und dann 10 mg alle 10 s bis zum Verlust des Lidreflexes • Relaxierung mit Rocuronium 0,6 mg/kg
Nach 3 min ↓	
Nach 3 min ↓	
Nach 2 min ↓	
Intubation	
Narkoseführung und intra-operative Analgesie	<ul style="list-style-type: none"> • Total intravenöse Anästhesie (TIVA): Remifentanyl 0,2-0,25 µg/kg/min und Propofol 2-6 mg/kg/h nach Narcotrend (Zielwert 40) • 25 mg Ketamin intravenös 3 min vor OP-Beginn
Postoperative Schmerztherapie	<ul style="list-style-type: none"> • 30 min vor OP-Ende: 0,05 mg/kg Morphin und intravenöse Applikation von 100 ml (= 1 g) Perfalgan über 10 min
AWR, dann Normalstation	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenkontrollierte intravenöse Analgesie mittels PCIA-Pumpe mit 100 mg Morphin auf 50 ml NaCl 0,9 % (2 mg/ml, Bolus 0,5 ml (1mg)), Bolussperrzeit 5 min • Intravenöse Applikation von 100 ml (= 1 g) Perfalgan über 10 min um 12:00, 18:00, 24:00 und 06:00 Uhr • Erhebung der Daten (Vitalparameter, Morphinverbrauch, Nebenwirkungen) nach Protokoll

3.9.2 Kontroll-Gruppe

Zeitachse	Kontroll-Gruppe
Vorabend	<ul style="list-style-type: none"> • Diazepam 0,1-0,15 mg/kg oral
OP-Morgen	<ul style="list-style-type: none"> • Diazepam 0,1-0,15 mg/kg oral
Narkoseeinleitung	<ul style="list-style-type: none"> • Präoxygenierung mit Sauerstoff 10 l/min
Nach 3 min ↓	<ul style="list-style-type: none"> • Fentanyl 2 µg/kg
Nach 3 min ↓	<ul style="list-style-type: none"> • Anästhesieeinleitung mittels Propofol 2 mg/kg und dann 10 mg alle 10 s bis zum Verlust des Lidreflexes
Nach 2 min ↓	<ul style="list-style-type: none"> • Relaxierung mit Rocuronium 0,6 mg/kg
Intubation	
Narkoseführung und intra-operative Analgesie	<ul style="list-style-type: none"> • Total intravenöse Anästhesie (TIVA): Remifentanyl 0,2-0,25 µg/kg/min und Propofol 2-6 mg/kg/h nach Narcotrend (Zielwert 40)
Postoperative Schmerztherapie	<ul style="list-style-type: none"> • 30 min vor OP-Ende: 0,05 mg/kg Morphin und intravenöse Applikation von 100 ml (= 1 g) Peralgan über 10 min
AWR, dann Normalstation	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenkontrollierte intravenöse Analgesie mittels PCIA-Pumpe mit 100 mg Morphin auf 50 ml NaCl 0,9 % (2 mg/ml, Bolus 0,5 ml (1mg)), Bolussperrzeit 5 min • Intravenöse Applikation von 100 ml (= 1 g) Peralgan über 10 min um 12:00, 18:00, 24:00 und 06:00 Uhr • Erhebung der Daten (Vitalparameter, Morphinverbrauch, Nebenwirkungen) nach Protokoll

3.10 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte nach Prüfung auf Normalverteilung mit einem parametrischen Test (t -Test) für unverbundene Stichproben mit zweiseitiger Fragestellung. Bei Merkmalen mit großer Verteilungsschiefe wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Bei Variablen, die eine Auswertung im Sinne von Überlebenszeitanalysen ermöglichten, wurden Kaplan-Meier-Kurven und der Log-Rank-Test angewendet. Bei kategorialen Merkmalen wurde der Chi-Quadrat-Test und Fisher's exakter Test verwendet. Als Signifikanzniveau wurde stets $p < 0,05$ gewählt. Die grafischen Darstellungen zeigen jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen an. Die statistische Auswertung und grafische Darstellung erfolgte mit der Computersoftware Microsoft Office Excel 2003 und WinSTAT für Microsoft Excel Version 2005.1 (R. Fitch Software, Bad Krozingen).

4 ERGEBNISSE

4.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden 70 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Die demographischen Daten der Patientinnen in der Ketamin- und in der Kontrollgruppe waren vergleichbar und werden in Tabelle 5 dargestellt.

Tab. 5: Demographische Daten

	Ketamin	Kontrolle	p
Anzahl der Patientinnen (n)	35	35	
Alter (Jahre)	43,9 ± 8,9	44,5 ± 7,7	n.s.
Größe (cm)	165,2 ± 5,7	165,2 ± 6,3	n.s.
Gewicht (kg)	67,8 ± 10,5	71,1 ± 9,6	n.s.
BMI	24,8 ± 3,0	26,0 ± 3,0	n.s.
ASA I (n)	20	17	n.s.
ASA II (n)	14	18	n.s.
ASA III (n)	1	0	n.s.

Angegeben ist die Anzahl der Patientinnen oder der Mittelwert ± SD; n.s. = nicht signifikant. Verwendet wurde der t-Test für unverbundene Stichproben. $p < 0,05$

4.2 Operationszeiten (Prozedurzeiten) und Medikamentendosierungen

Definitionsgemäß umfasst die Anästhesiedauer die Zeit von der Gabe des ersten Einleitungsmedikaments bis zum Ende der Anästhetikazufuhr, die hier in der Studie durch das OP-Ende definiert war. Die Anästhesiedauer betrug in der Ketamingruppe $78,7 \pm 22,2$ min, in der Kontrollgruppe $85,5 \pm 28,4$ min. Die Operationszeit begann definitionsgemäß mit dem ersten Schnitt und endete mit der letzten Naht. In der Ketamingruppe betrug die Operationszeit $57,5 \pm 22,0$ min, in der Kontrollgruppe $66,8$

$\pm 28,0$ min. Bezüglich dieser Zeiten ergaben sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 6).

Tab. 6: Operationszeiten (Prozedurzeiten)

	Ketamin	Kontrolle	p
Anzahl der Patientinnen (n)	35	35	
Anästhesiedauer (min)	$78,7 \pm 22,2$	$85,5 \pm 28,4$	n.s.
Operationszeit (min)	$57,5 \pm 22,0$	$66,8 \pm 28,0$	n.s.

Angegeben ist die Anzahl der Patientinnen oder der Mittelwert \pm SD; n.s. = nicht signifikant. Verwendet wurde der t-Test für unverbundene Stichproben. $p < 0,05$

In der Tabelle 7 werden die Dosierungen von Propofol und Remifentanyl zum Zeitpunkt des Operationsendes dargestellt. Es zeigten sich vergleichbare Werte.

Tab. 7: Medikamentendosisierung am Operationsende

	Ketamin	Kontrolle	p
Anzahl der Patientinnen (n)	35	35	
Propofol (mg/kg)	$5,0 \pm 0,84$	$5,0 \pm 0,84$	n.s.
Remifentanyl ($\mu\text{g/kg/min}$)	$0,24 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,05$	n.s.

Angegeben ist die Anzahl der Patientinnen oder der Mittelwert \pm SD; n.s. = nicht signifikant. Verwendet wurde der t-Test für unverbundene Stichproben. $p < 0,05$

4.3 Aufwachzeiten

Die Analyse des Aufwachverhaltens nach Anästhesieende zeigte deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Definitionsgemäß wurde mit der letzten Naht die Anästhetikazufuhr beendet, und danach wurden die Aufwachzeiten protokolliert. Die Patientinnen der Kontrollgruppe konnten $6,1 \pm 2,1$ min nach Anästhesieende extubiert werden und damit signifikant früher als die Patientinnen der Ketamingruppe, die erst nach $8,3 \pm 4,0$ min extubiert wurden ($p=0,007$). Nach der Extubation konnten

die Patientinnen der Kontrollgruppe deutlich früher Aufforderungen befolgen als die Patientinnen der Ketamingruppe. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 8 dargestellt.

Tab. 8: Aufwachzeiten

	Ketamin	Kontrolle	p
Anzahl der Patientinnen (n)	35	35	
Extubation nach Anästhesie-Ende (min)	8,3 ± 4,0	6,1 ± 2,1	p=0,007
Augenöffnen nach Anästhesie-Ende (min)	8,7 ± 4,1	6,1 ± 2,1	p=0,002
Heben eines Armes nach Anästhesie-Ende (min)	11,6 ± 4,1	8,5 ± 2,3	p=0,0002
Namen nennen nach Anästhesie-Ende (min)	11,9 ± 4,2	8,8 ± 2,2	p=0,0003

Angegeben ist die Anzahl der Patientinnen oder der Mittelwert ± SD; n.s. = nicht signifikant. Verwendet wurde der t-Test für unverbundene Stichproben. $p < 0,05$

Die Entwicklung der postoperativen Vigilanz wurde ergänzend im Sinne einer Überlebenszeitanalyse mit Hilfe von Kaplan-Meyer-Kurven und mit dem Log-Rank-Test untersucht. Dabei bestätigte sich, dass das Aufwachverhalten in der Ketamingruppe signifikant verzögert war (Abbildung 8 bis 11).

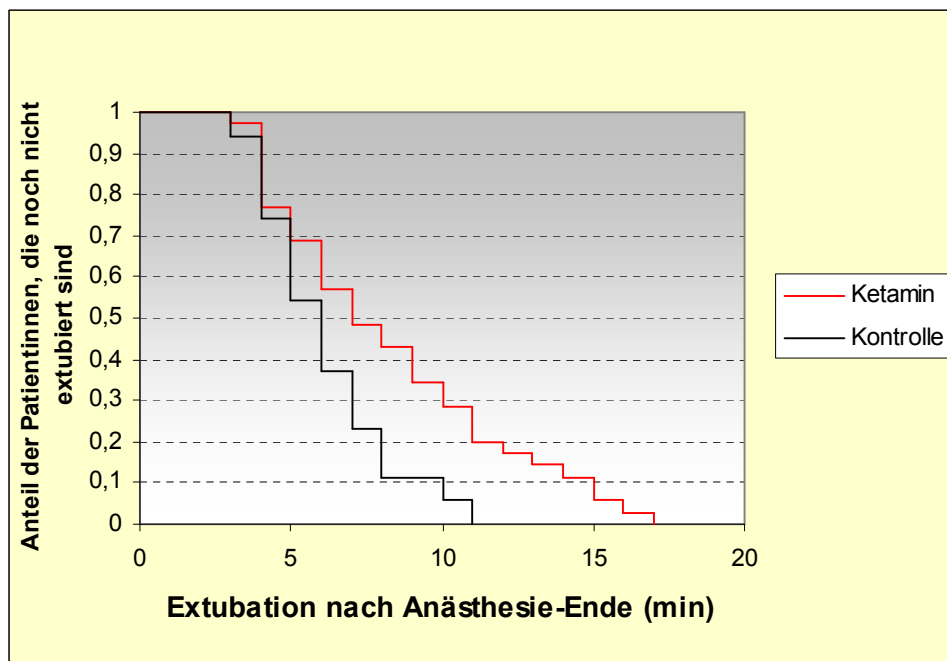


Abb. 8: Kaplan-Meyer-Analyse für den Zeitpunkt der Extubation nach Operationsende. Log-rank Test (Cox-Mantel): $p = 0,001$, Chi-Quadrat 6,3

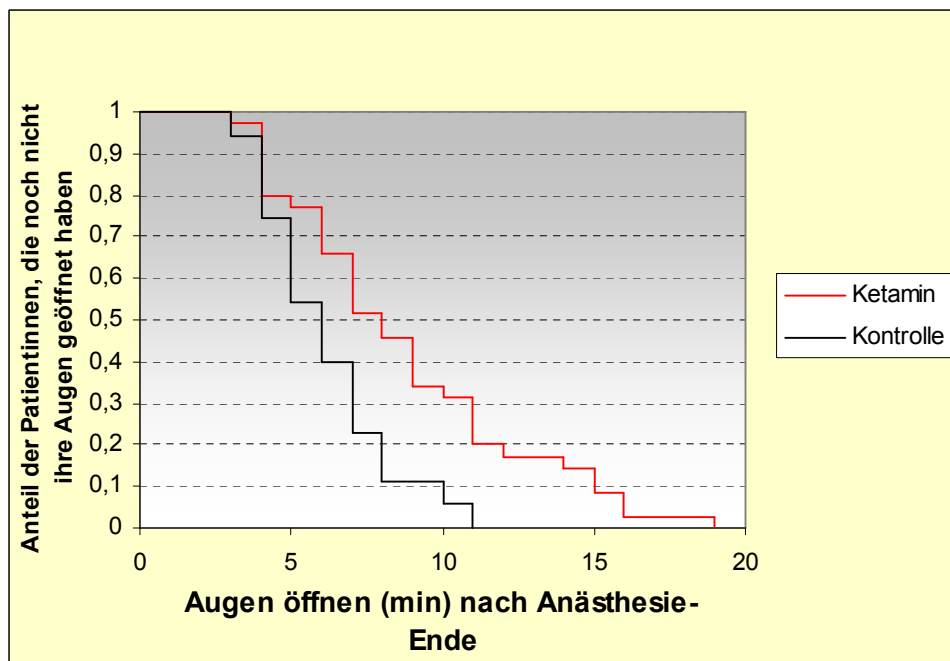


Abb. 9: Kaplan-Meier-Analyse für den Zeitpunkt nach Anästhesieende, ab der die Patientinnen auf Aufforderung ihre Augen öffnen.
Log-rank Test (Cox-Mantel): $p = 0,004$, Chi-Quadrat 8,2

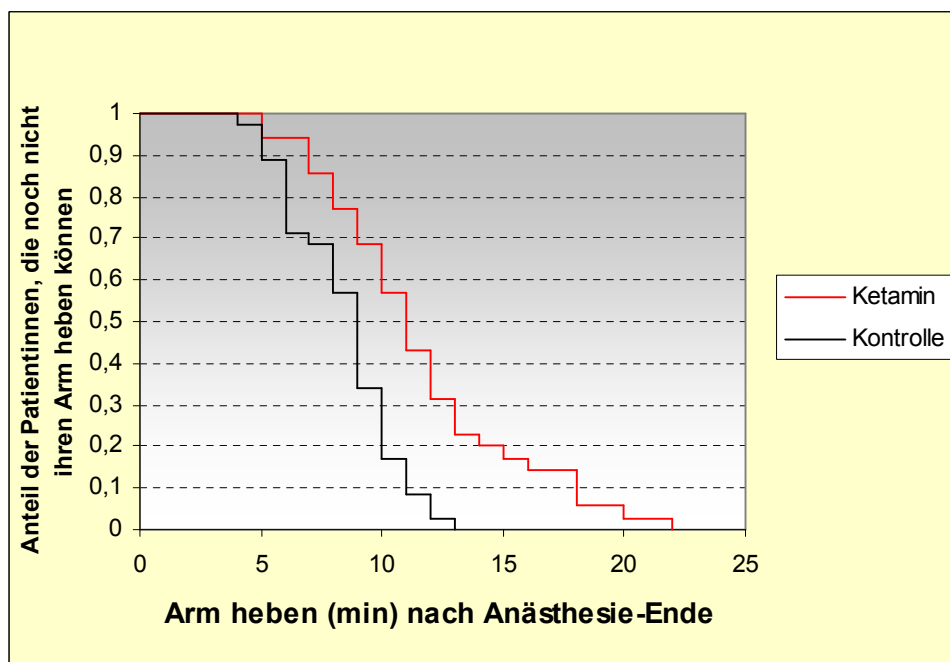


Abb. 10: Kaplan-Meier-Analyse für den Zeitpunkt nach Anästhesieende, ab der die Patientinnen auf Aufforderung ihren Arm heben können.
Log-rank Test (Cox-Mantel): $p = 0,0004$, Chi-Quadrat 12,1

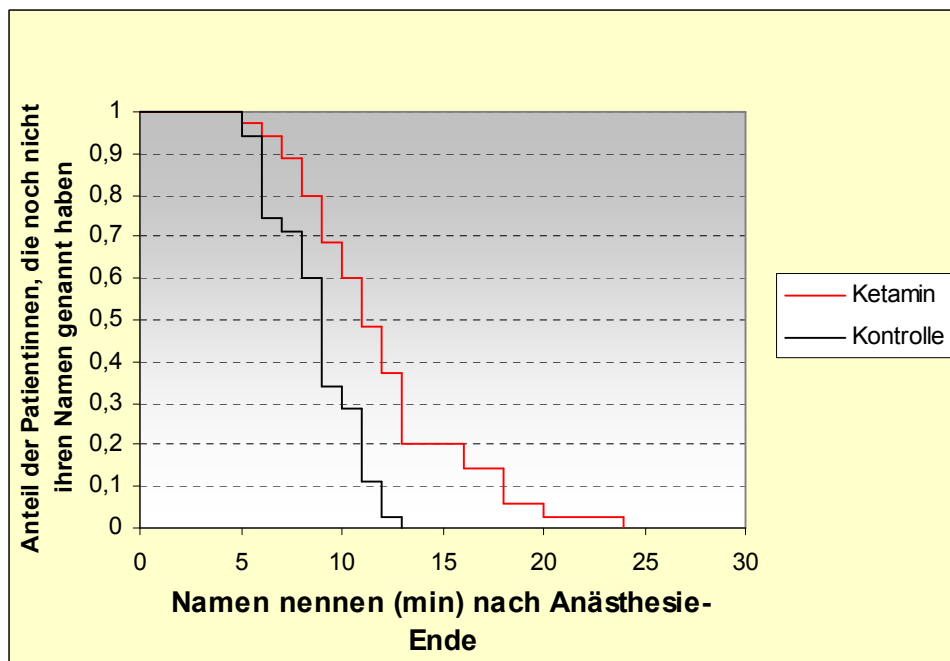


Abb. 11: Kaplan-Meier-Analyse für den Zeitpunkt nach Anästhesieende, ab der die Patientinnen auf Aufforderung ihren Namen benennen können.
Log-rank Test (Cox-Mantel): $p = 0,0007$, Chi-Quadrat 11,4

4.4 Vitalparameter und Narcotrendindexwerte

4.4.1 Mittlerer arterieller Blutdruck

Die Blutdruckwerte zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 12 dargestellt.

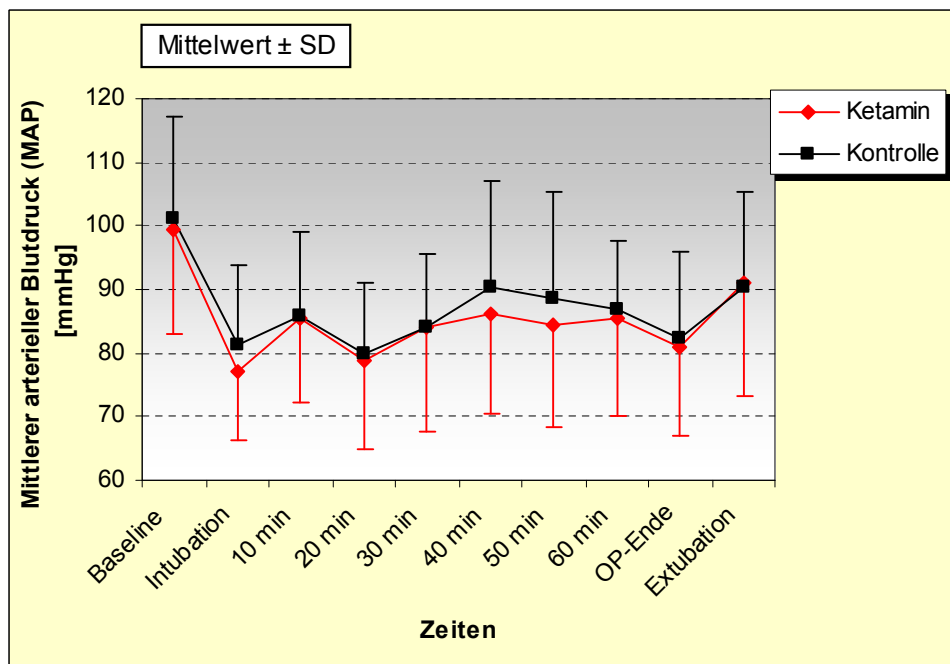


Abb. 12. Mittlerer arterieller Blutdruck perioperativ.

4.4.2 Herzfrequenz

Der perioperative Verlauf der Herzfrequenz unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 13 dargestellt.

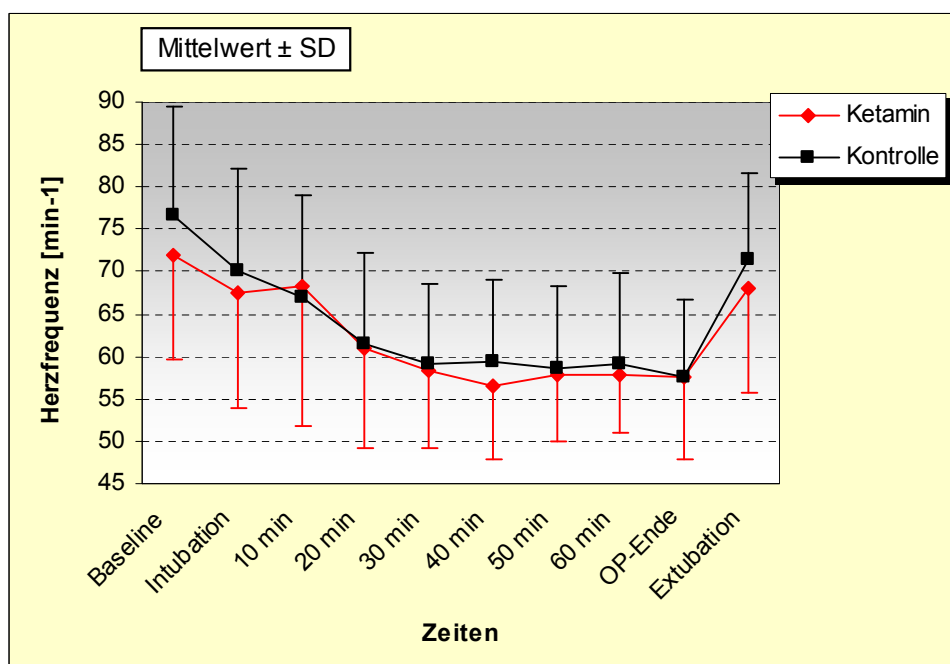


Abb. 13: Herzfrequenz perioperativ.

4.4.3 Körpertemperatur

Zur Erhaltung der Normothermie wurden die Patientinnen perioperativ gewärmt und die Körpertemperatur über eine pharyngeale Temperatursonde überwacht. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Bei Operationsende war die Körpertemperatur vergleichbar und betrug in der Ketamingruppe $36,2\text{ °C} \pm 0,32$ und in der Kontrollgruppe $36,2\text{ °C} \pm 0,30$.

4.4.4 Narcotrendindexwerte

Die Steuerung der Narkosetiefe erfolgte anhand des Narcotrendindex. Die Werte sind in Abbildung 14 dargestellt. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Auch bei Anästhesieende waren die Narcotrendindexwerte vergleichbar und betrugen in der Ketamingruppe $36,1 \pm 6,0$ und in der Kontrollgruppe $36,3 \pm 4,4$.

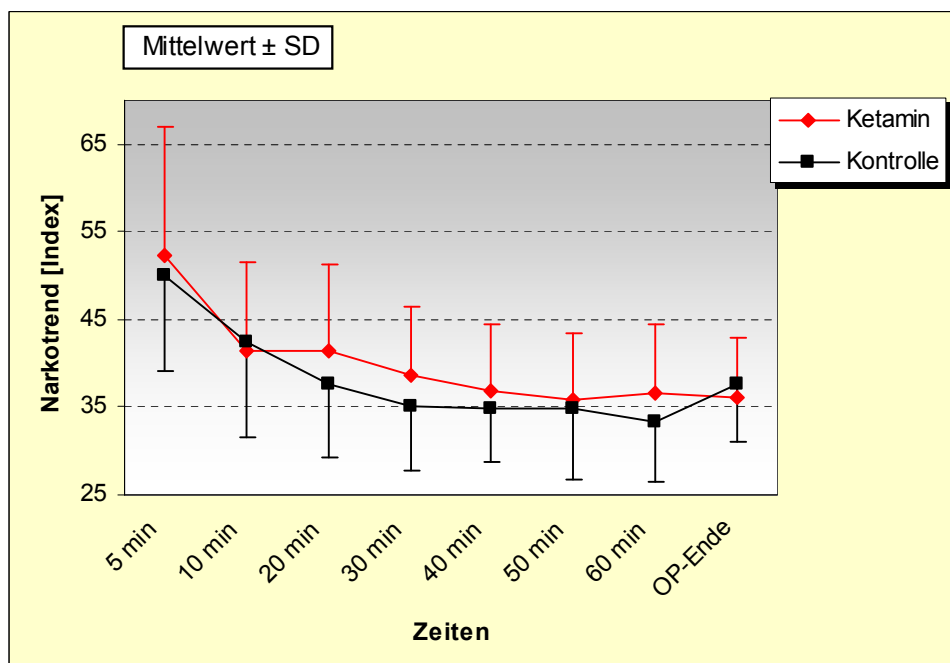


Abb. 14: Verlauf der Narcotrendindexwerte

4.5 Postoperativer Analgetikabedarf

Der postoperative Opioidverbrauch zeigte zu keinem der im Studienprotokoll festgelegten Zeitpunkte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In der folgenden Tabelle 9 ist der kumulative Morphinbedarf zu den Zeitpunkten 2, 4, 8 und 24 h nach OP-Ende dargestellt.

Tab. 9: Postoperativer Morphinbedarf (kumulativ)

	Ketamin	Kontrolle	p
Anzahl der Patienten (n)	35	35	
Opioidbedarf nach 2 h (mg)	15,1 ± 4,5	15,6 ± 4,6	n.s.
Opioidbedarf nach 4 h (mg)	20,7 ± 7,2	18,9 ± 5,9	n.s.
Opioidbedarf nach 8 h (mg)	26,4 ± 10,3	23,7 ± 8,0	n.s.
Opioidbedarf nach 24 h (mg)	31,4 ± 14,5	29,6 ± 11,5	n.s.

Angegeben ist die Anzahl der Patienten oder der Mittelwert ± SD; n.s. = nicht signifikant. Verwendet wurde der t-Test für unverbundene Stichproben. $p < 0,05$

4.6 Postoperatives Schmerzniveau

Die Schmerzangaben der Patienten wurden mit der Numerischen Rating Skala (NRS) in Ruhe und bei Belastung erfasst und zeigten zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Die Ergebnisse sind in Abbildung 15 und 16 dargestellt.

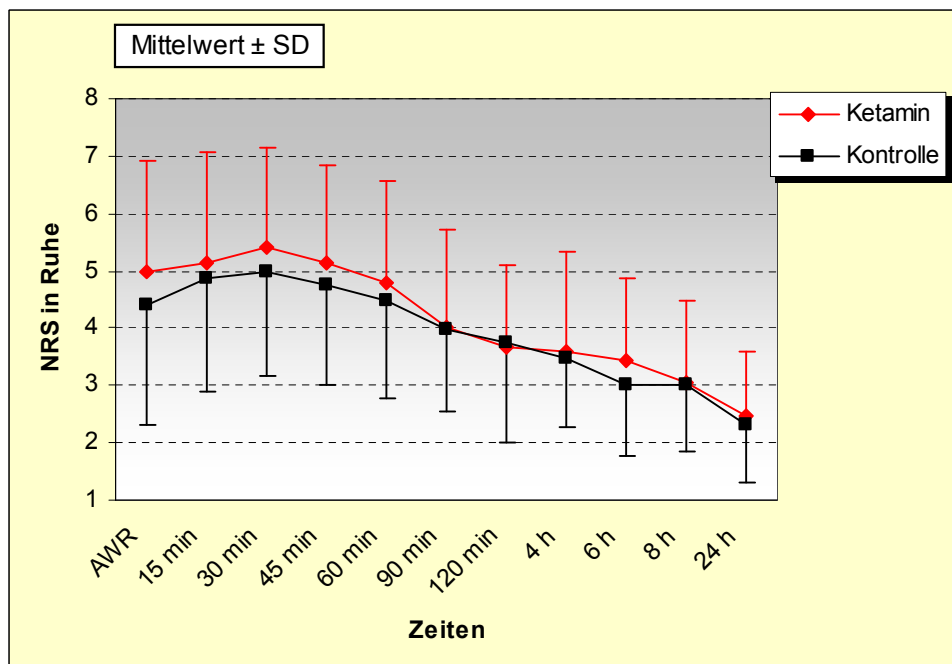


Abb. 15: Numerische Rating Skala (NRS) in Ruhe.

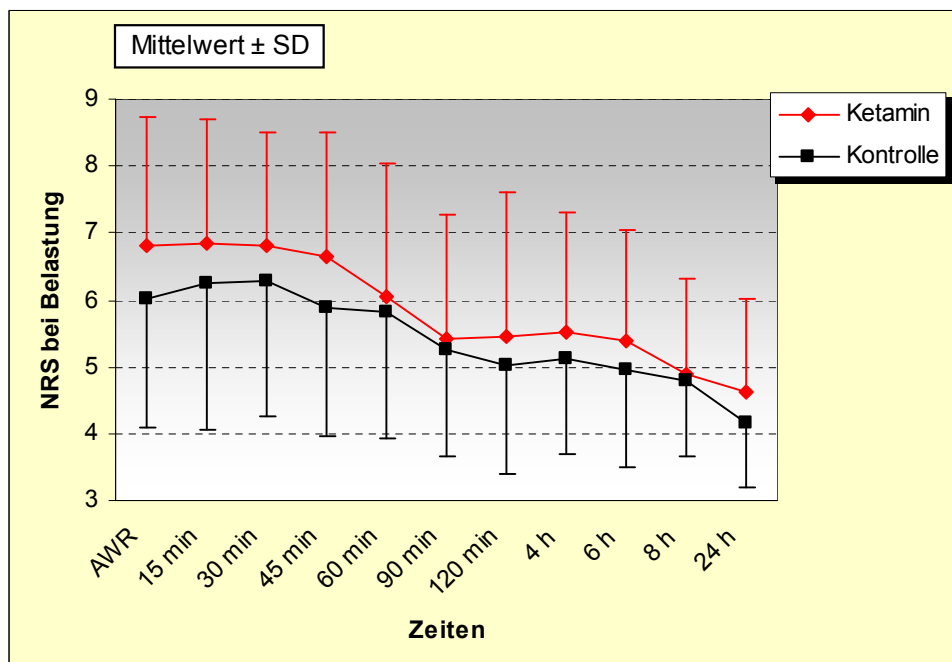


Abb. 16: Numerische Rating Skala (NRS) bei Belastung.

4.7 Zufriedenheit der Patientinnen

Die Patientinnen wurden postoperativ anhand einer 5-Punkte-Skala zu ihrer Zufriedenheit mit der Schmerztherapie befragt (1 sehr zufrieden, 3 indifferent, 5 sehr unzu-

frieden). Zu den Zeitpunkten 30 min und 45 min postoperativ fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Patientinnen der Kontrollgruppe waren zu diesen Zeitpunkten mit einem Wert von $2,5 \pm 0,7$ bzw. $2,4 \pm 0,7$ zufriedener mit der Schmerztherapie als die Patientinnen der Ketamingruppe mit $2,9 \pm 0,8$ bzw. $2,8 \pm 0,9$ (jeweils $p < 0,05$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tab. 10: Patientinnenzufriedenheit

	Ketamin	Kontrolle	p
Anzahl der Patientinnen (n)	35	35	
Ankunft WAR	$2,9 \pm 0,8$	$2,6 \pm 0,7$	n.s.
15 min postoperativ	$2,9 \pm 0,9$	$2,6 \pm 0,7$	n.s.
30 min postoperativ	$2,9 \pm 0,8$	$2,5 \pm 0,7$	$p=0,045$
45 min postoperativ	$2,8 \pm 0,9$	$2,4 \pm 0,7$	$p=0,033$
60 min postoperativ	$2,5 \pm 0,8$	$2,3 \pm 0,6$	n.s.
90 min postoperativ	$2,3 \pm 0,7$	$2,2 \pm 0,6$	n.s.
2 h postoperativ	$2,3 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,6$	n.s.
4 h postoperativ	$2,2 \pm 0,6$	$2,0 \pm 0,5$	n.s.
6 h postoperativ	$2,1 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,5$	n.s.
8 h postoperativ	$2,1 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,6$	n.s.
24 h postoperativ	$1,9 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,5$	n.s.

Angegeben ist die Anzahl der Patientinnen oder der Mittelwert \pm SD; n.s. = nicht signifikant. Verwendet wurde der t-Test für unverbundene Stichproben. $p < 0,05$

4.8 Postoperative Vitalparameter

4.8.1 Postoperativer mittlerer arterieller Blutdruck

Der Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks postoperativ ist in Abbildung 17 dargestellt. Zu den im Studienprotokoll angegebenen Zeitpunkten wurde der arterielle Blutdruck gemessen, dabei fand sich allein 6 h postoperativ ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In der Kontrollgruppe war der mittlere arte-

rielle Blutdruck zu diesem Zeitpunkt mit 96 ± 13 mmHg signifikant höher als in der Ketamingruppe mit 89 ± 12 mmHg ($p = 0,036$).

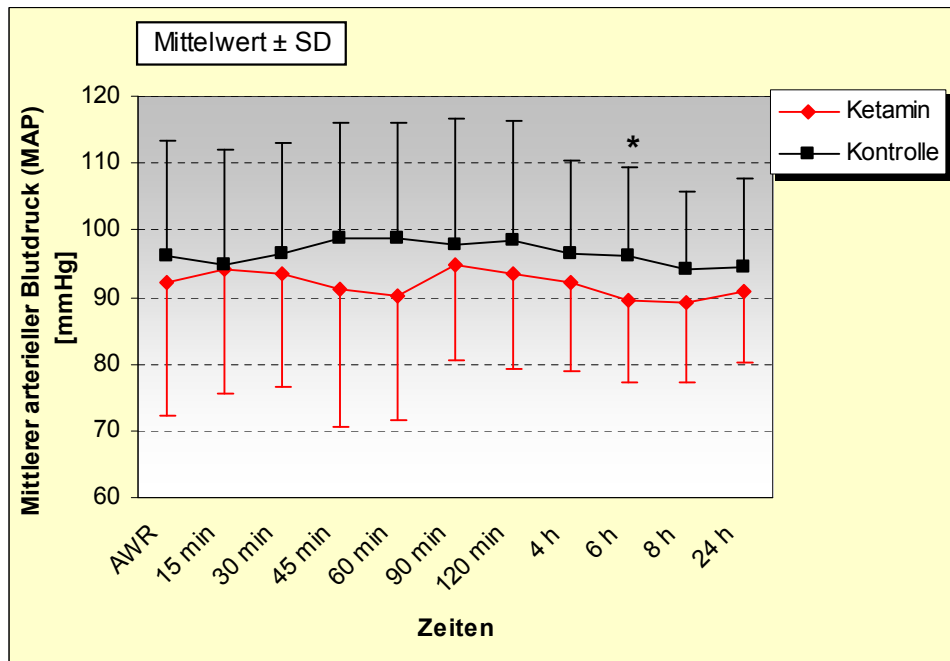


Abb. 17: Mittlerer arterieller Blutdruck postoperativ. * = signifikant; $p = 0,036$

4.8.2 Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz postoperativ

Der Verlauf der Herzfrequenz wurde postoperativ ebenfalls regelmäßig erfasst. Die Ergebnisse sind in Abbildung 18 dargestellt. Zu dem Zeitpunkt 2 h postoperativ fand sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,048$) bei einer Herzfrequenz in der Ketamingruppe von 69 ± 11 min^{-1} und 75 ± 14 min^{-1} in der Kontrollgruppe.

Die im Rahmen der Akutschmerzdienst-Visiten erhobenen Parameter Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse sind in Abbildung 19 und 20 dargestellt.

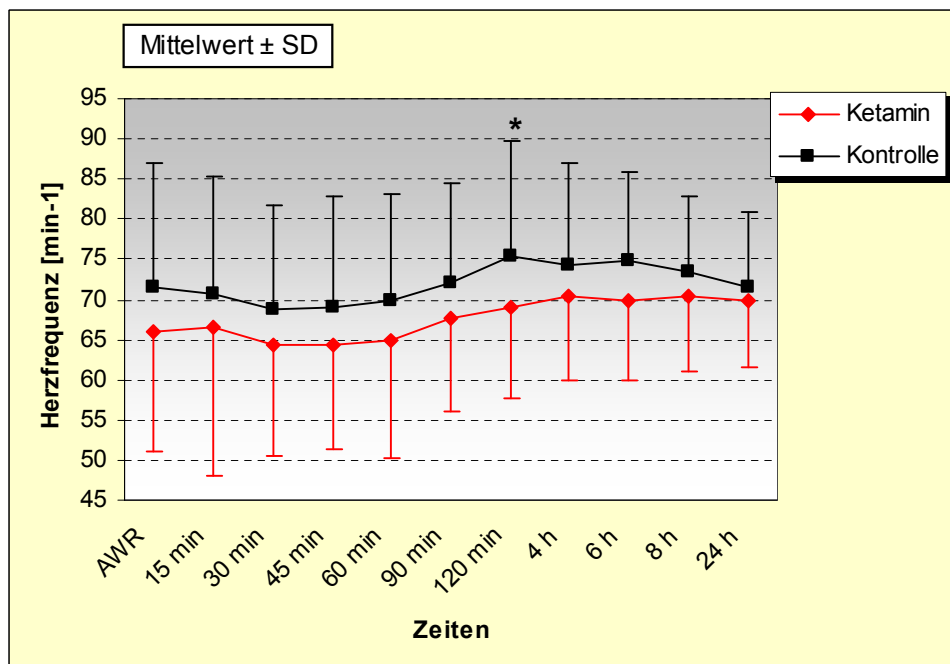


Abb. 18: Herzfrequenz postoperativ. * = signifikant; p = 0,048

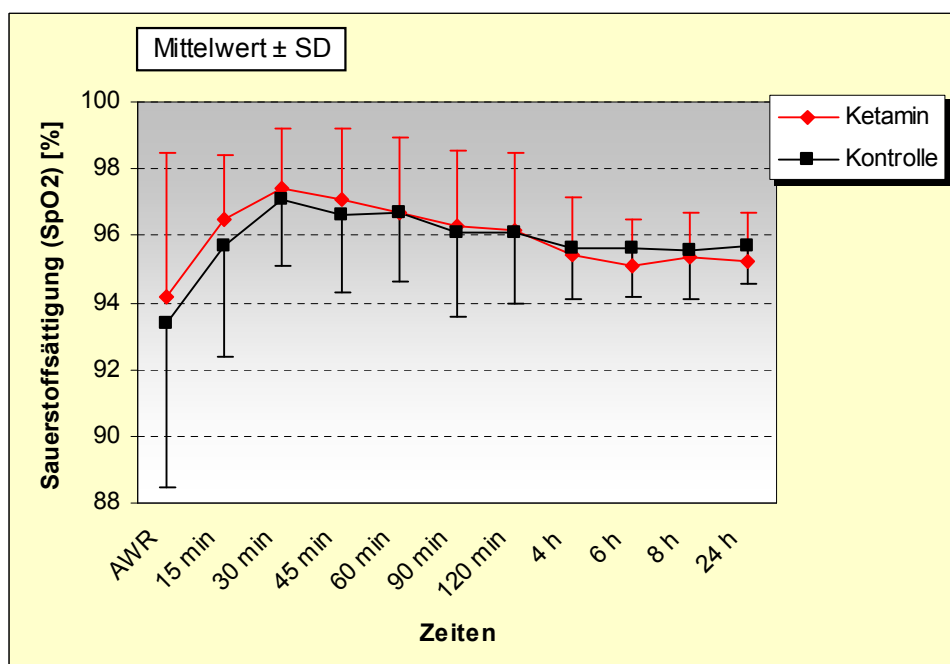


Abb. 19: Sauerstoffsättigung postoperativ.

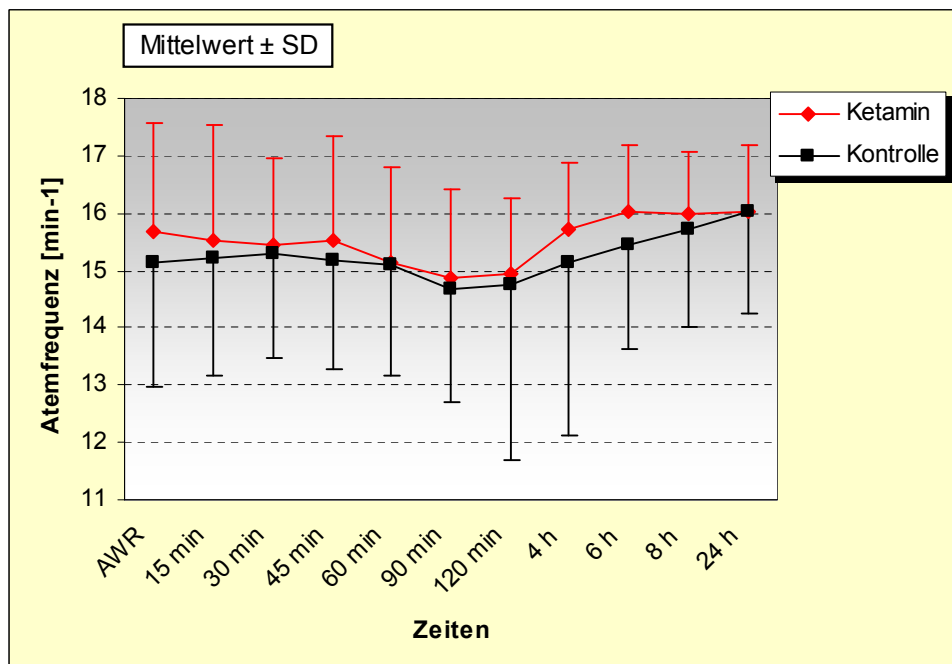


Abb. 20: Atemfrequenz postoperativ.

4.9 Sedationsgrad

Es fand sich bezüglich des Sedationsgrads postoperativ zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 21).

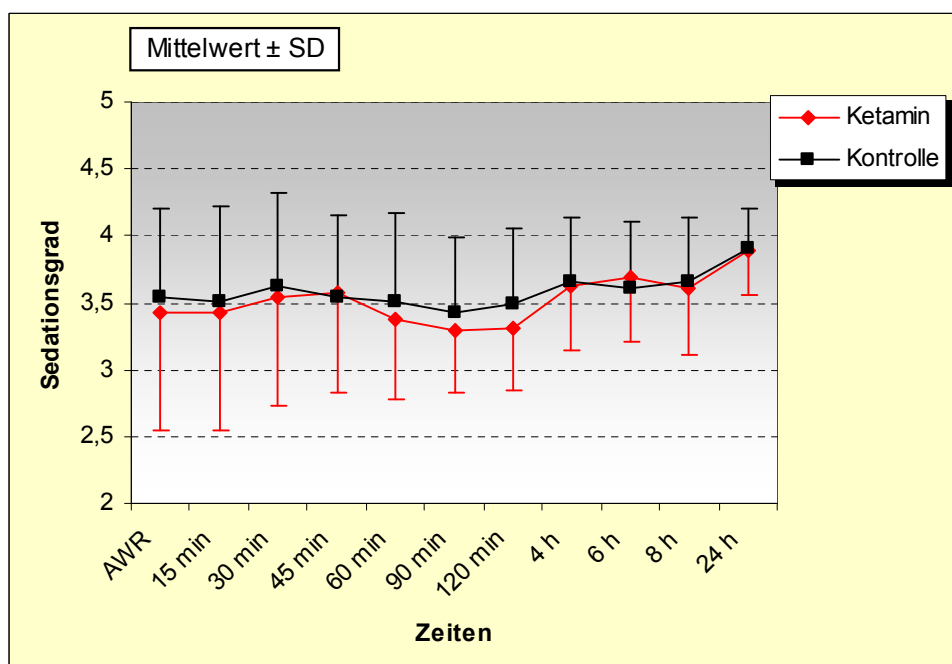


Abb. 21: Sedationsgrad postoperativ.

4.10 Postoperative psychomotorische und -mimetische Nebenwirkungen

Die Ergebnisse der psychomotorischen und -mimetischen Tests zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Ketamin- und der Kontrollgruppe und werden in Tabelle 11 dargestellt. Zwei Stunden postoperativ fanden sich in keiner der beiden Gruppen Störungen bei den psychomotorischen oder -mimetischen Reaktionen. Desorientiertheit trat in der Ketamingruppe doppelt so häufig (22,9 %) wie in der Kontrollgruppe (11,4 %) auf, der Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p = 0,17$).

Tab. 11: Psychomotorische und -mimetische Reaktionen im Aufwachraum

	Ketamin	Kontrolle	p
Verwaschene Sprache n (%)	20 (57,1)	17 (48,6)	n.s.
Desorientiertheit n (%)	8 (22,9)	4 (11,4)	n.s.
Koordinationsstörungen n (%)	2 (5,7)	3 (8,6)	n.s.
Visuelle Symptome n (%)	0 (0)	0 (0)	n.s.

Angegeben sind die Anzahl der betroffenen Patienten und der prozentuale Anteil an der Gesamtgruppe. Verwendet wurden der Chi-Quadrat-Test und Fisher's exakter Test. n.s. = nicht signifikant; $p < 0,05$

4.11 Postoperative Nebenwirkungen

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) waren in beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich. Insgesamt waren im 24 h-Untersuchungszeitraum in der Ketamingruppe 17 Patientinnen (48,6 %) und in der Kontrollgruppe 19 Patientinnen (54,3 %) von Übelkeit betroffen. Erbrechen trat bei 4 Patientinnen (11,4 %) der Ketamingruppe und bei 8 Patientinnen (22,9 %) der Kontrollgruppe auf. In der Tabelle 12 ist das Auftreten von PONV postoperativ dargestellt.

Tab. 12: Postoperative Übelkeit und Erbrechen

	Ketamin	Kontrolle	p
Übelkeit 0 -4 h postoperativ n (%)	12 (34,3)	12 (34,3)	n.s.
Übelkeit 0 -24 h postoperativ n (%)	17 (48,6)	19 (54,3)	n.s.
Erbrechen 0 -4 h postoperativ n (%)	1 (2,9)	1 (2,9)	n.s.
Erbrechen 0 -24 h postoperativ n (%)	4 (11,4)	8 (22,9)	n.s.

Angegeben sind die Anzahl der betroffenen Patienten und der prozentuale Anteil an der Gesamtgruppe. Verwendet wurde Fisher's exakter Test. n.s. = nicht signifikant; $p < 0,05$

Pruritus trat bei einer Patientin der Ketamingruppe (2,9 %) und bei vier Patientinnen (11,4 %) der Kontrollgruppe auf. Der Unterschied war nicht signifikant. Shivering trat bei 4 Patientinnen (11,4 %) der Ketamingruppe und, doppelt so häufig, bei 8 Patientinnen (22,9 %) der Kontrollgruppe direkt postoperativ auf. Der Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p = 0,17$). Zur Therapie des Shiverings wurde Clonidin bei 7 Patientinnen der Kontrollgruppe (20 %) und bei 4 Patientinnen der Ketamingruppe (11,4) verwendet. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,26$). Müdigkeit als Nebenwirkung wurde von 3 Patientinnen (8,6 %) in der Ketamingruppe angegeben. Keine Patientin aus der Kontrollgruppe war von dieser Nebenwirkung betroffen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tab. 13: Postoperative Nebenwirkungen in den ersten 24 h

		Ketamin	Kontrolle	p
Pruritus	n (%)	1 (2,9)	4 (11,4)	n.s.
Shivering	n (%)	4 (11,4)	8 (22,9)	n.s.
Müdigkeit	n (%)	3 (8,6)	0 (0)	n.s.

Angegeben sind die Anzahl der betroffenen Patientinnen und der prozentuale Anteil an der Gesamtgruppe. Verwendet wurde Fishers exakter Test. n.s. = nicht signifikant; $p < 0,05$

5 DISKUSSION

Die stationäre Verweildauer der Patienten hat sich, auch nach komplexen Operationen, in den letzten Jahren deutlich reduziert. Eine wachsende Anzahl der Operationen wird ambulant oder im Rahmen eines kurzen stationären Aufenthaltes durchgeführt. Unter diesen Gesichtspunkten ist die postoperative Akutschmerztherapie eine besondere Herausforderung [Kehlet 2003], da bei diesen Patienten eine kontinuierliche Regionalanästhesie oder die konventionelle opioidbasierte intravenöse Schmerztherapie über PCA nur eingeschränkt zur Verfügung stehen. Diese größer werdende Patientengruppe benötigt ein gut wirksames perioperatives Analgesieregime ohne beeinträchtigende Nebenwirkungen. Weitere Anforderungen sind eine hohe Sicherheit der Therapie und eine einfache Durchführung [White 2000].

In der vorliegenden prospektiven Studie bei 70 Patientinnen, die sich einer vaginalen Hysterektomie unterziehen mussten, wurde der Einfluss einer präoperativen Gabe von 25 mg Ketamin-Razemat auf den postoperativen Schmerzmittelbedarf, die Aufwachzeiten, die Hämodynamik sowie die postoperativen Nebenwirkungen untersucht. Wir stellten fest, dass die präventive Gabe von 25 mg Ketamin-Razemat zu einer Verlängerung der Aufwachzeiten führt, ohne dass über 24 h eine Reduktion des postoperativen Opioidbedarfs festgestellt werden konnte. Es zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede für Hämodynamik oder postoperative Nebenwirkungen.

5.1 Demographie

Das Durchschnittsalter, die Körpergröße, das Körpergewicht, der Body Mass Index und die Eingruppierung der Patientinnen nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists wurden erfasst. Die demografischen Daten beider Gruppen waren vergleichbar und zeigten keine signifikanten Unterschiede. Unmittelbar vor Operationsende zeigten die Propofol- und Remifentanildosierungen und die gemessenen Narcotrendindexwerte der beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Es lagen somit für beide Gruppen vergleichbare Bedingungen vor, sodass die einzelnen Punkte der Fragestellung diskutiert werden können.

5.2 Perioperative Hämodynamik und EEG-Parameter

5.2.1 Vitalparameter

Die Gabe von 25 mg Ketamin führte in der vorliegenden Studie perioperativ zu keinen nachweisbaren hämodynamischen Effekten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die untersuchten Parameter Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck zeigten in beiden Gruppen einen ähnlichen Verlauf. Dieses Ergebnis deckt sich mit anderen Studien, bei denen ebenfalls im Rahmen einer Allgemeinanästhesie kein Effekt einer niedrigen Ketamindosis auf Blutdruck und Herzfrequenz beobachtet wurde. Hans et al. [2005] untersuchten den Effekt der intravenösen Gabe von 0,5 mg/kg Ketamin unter gleichbleibenden Anästhesie- und Operationsbedingungen und konnten keine signifikanten Unterschiede zu der Placebogruppe finden. In einer Arbeit von Dahl et al. [2000] führte die präventive Einmalgabe von 0,4 mg/kg Ketamin ebenfalls nicht zu signifikanten hämodynamischen Veränderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Es ist bekannt, dass Ketamin bei Monoanästhesien einen peripheren und einen zentralen sympathikomimetischen Effekt hat [Adams 1997 a]. Diese Wirkung von Ketamin wird bei der Anwendung in der Notfall- und Katastrophenmedizin bei instabilen Patienten genutzt. Die positiv inotrope Wirkung führt allerdings auch zu einem gesteigerten myokardialen Sauerstoffbedarf, sodass hochdosiertes Ketamin bei Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve nicht empfohlen wird [Zielmann 1997].

In mehreren Arbeiten wurde nachgewiesen, dass die Kombination von Ketamin mit Propofol, Benzodiazepinen und Opioiden sich günstig auf den Verlauf der Hämodynamik auswirkt, da Ketamin die blutdrucksenkenden Effekte der anderen Substanzen deutlich abschwächen kann. In einer randomisierten, doppelblinden Untersuchung von Doenicke et al. [1992] wurden 30 gesunde Probanden in drei Behandlungsgruppen aufgeteilt und die Wirkung von 2 mg/kg Ketamin-Razemat bzw. 1mg/kg S(+)-Ketamin mit und ohne Prämedikation mit Midazolam in den Gruppen untersucht. Herzfrequenz und arterieller Blutdruck stiegen in den beiden Gruppen ohne Midazolam-Prämedikation signifikant an. Es kam nur zu geringen, nicht signifikanten hämodynamischen Veränderungen. Crozier et al. [1996] beobachteten in ihrer Studie an 24 Patienten, die sich einer Laparotomie unterziehen mussten, dass eine totale intravenöse Anästhesie mit S(+)-Ketamin und Propofol nur zu geringfügig erhöhten Katecholaminkonzentrationen führte und daraus eine gute

Stressabschirmung mit stabiler Hämodynamik resultierte.

In der vorliegenden Untersuchung führte die Prämedikation mit einem Benzodiazepin und die Einleitung der Anästhesie mit Fentanyl und Propofol und die Weiterführung mit Remifentanyl und Propofol zu einem hämodynamisch stabilen Verlauf .

5.2.2 Narcotrend

Ketamin führt dosisabhängig zu einem typischen EEG-Bild mit Theta-Aktivität bei 4-6 Hz und bei einem Teil der Patienten außerdem zu einer erhöhten Beta-Aktivität im Bereich von 20-32 Hz [Pichlmayr 1983]. Die Werte des Narcotrend-Monitors zeigten in der vorliegenden Untersuchung zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, vermutlich wegen der geringen Dosis des Ketamins bei ansonsten stabiler Allgemeinanästhesie mit Remifentanyl und Propofol.

Es ist anzumerken, dass Untersuchungen zum Einfluss von Ketamin auf die Werte des Narcotrend-Monitors bisher nicht vorliegen. In Studien mit dem BIS-Monitor, einem anderen System zur Interpretation des Narkose-EEG, wurde gezeigt, dass der hypnotische Effekt von Ketamin sich nicht in den BIS-Werten widerspiegelt. Sakai et al. [1999] untersuchten die Wirkung von steigenden Ketamindosierungen bei einer Anästhesieeinleitung mit Propofol (0,5 mg/kg/min). Dabei wurde ermittelt, zu welchen Zeitpunkten klinische Zeichen der Anästhesie (z.B. Verlust der Sprache, Verlust des Lidreflexes) erreicht wurden und welche BIS-Werte damit korrelierten. Dabei zeigte sich, dass nach einer Bolusgabe von Ketamin in einer Dosierung ab 0,5 mg/kg und anschließender Ketamininfusion von 0,5 mg/kg/h die klinischen Zeichen der Anästhesie schneller erreicht wurden, jedoch bei signifikant höheren BIS-Werten, als in der Propofolkontrollgruppe. Bei einer Dosis von 0,25 mg/kg Ketamin und anschließender Ketamininfusion von 0,25 mg/kg/h fand sich kein signifikanter Unterschied zur Propofolkontrollgruppe.

5.3 Aufwachverhalten

Das Aufwachverhalten nach Monoanästhesien mit Ketamin wurde besonders eingehend untersucht, nachdem die unterschiedliche Wirksamkeit der Ketamin-Enantiomere bekannt war und das S(+)-Enantiomer in Deutschland 1997 zugelassen wurde. Die Untersuchungen von Adams et al. [1997 b] und Himmelseher et al. [1998] zeigten, dass eine Monoanästhesie mit S(+)-Ketamin im Vergleich zum Ketamin-Razemat zu signifikant kürzeren Aufwachzeiten führt. Keine Unterschiede fanden sich in den Auswirkungen auf die Hämodynamik der Patienten, in der Inzidenz von Träumen oder der subjektiven Akzeptanz der Monoanästhesie. Daraus zog Engelhardt [1997] den Schluss, dass S(+)-Ketamin ebenso wie das Ketamin-Razemat in der klinischen Anästhesie mit einem Hypnotikum oder Sedativum kombiniert werden solle.

Die Überwachung und Steuerung der Narkosetiefe mit dem Narcotrend-Monitor führt zur Einsparung von Anästhetika und zu schnelleren Aufwachzeiten nach Propofol-Remifentanil-Anästhesien. Kreuer et al. [2003] zeigten dies bei einer Untersuchung an 120 orthopädischen Patienten. Nach einer Einleitung mit 0,4 µg/kg/min Remifentanil und Propofol mit einer Zielkonzentration von 3,5 µg/ml wurde die Anästhesie mit Remifentanil in einer Dosis von 0,2 µg/kg/min fortgeführt. Die weitere Propofoldosierung erfolgte in der Kontrollgruppe nach den üblichen klinischen Kriterien, in der Narcotrend- und BIS-Gruppe anhand von Zielwerten, wobei die Narcotrendstufe D₀ bzw. ein BIS-Wert von 50 angesteuert wurden. Die Patienten der Narcotrend- und BIS-Gruppe benötigten deutlich weniger Propofol und konnten nach $3,7 \pm 2,2$ min bzw. $4,1 \pm 2,9$ min extubiert werden, somit signifikant früher als die Patienten in der Kontrollgruppe ($9,7 \pm 5,3$ min).

Ähnlich kurze Aufwachzeiten zeigen sich auch in der vorliegenden Untersuchung in beiden Gruppen. Dabei zeigte sich jedoch, dass die Patientinnen der Ketamingruppe signifikant später extubiert werden konnten als die Patientinnen der Kontrollgruppe ($p=0,007$). Ebenfalls war das Befolgen von Aufforderungen nach Extubation in der Ketamingruppe signifikant später möglich als in der Kontrollgruppe ($p=0,0002$).

Dass eine Allgemeinanästhesie mit Ketamin zu einem verzögerten Erwachen führt ist bekannt. Pierre et al. [2002] verglichen bei 145 Patienten das Aufwachverhalten nach einer TIVA mit S(+)-Ketamin und Propofol mit einer TIVA mit Alfentanil und Propofol. In beiden Gruppen wurde Propofol in einer Dosierung von 1-1,5 mg/kg zur Einleitung

gegeben. Die Anästhesie wurde danach mit der kontinuierlichen Gabe von 3-6 mg/kg/h Propofol weitergeführt. Die S(+)-Ketamingruppe erhielt einen Bolus von 50 mg S(+)-Ketamin und anschließend eine Erhaltungsdosis von 2 mg/kg/h. Die Alfentanil-Gruppe erhielt 1 mg Alfentanil und anschließend eine Erhaltungsdosis von 40 µg/kg/h. Die Extubationszeit in der S(+)-Ketamingruppe betrug $15,6 \pm 13,3$ min. In der Alfentanilgruppe betrug die Zeit $11,2 \pm 7,1$ min und war damit signifikant kürzer als in der S(+)-Ketamingruppe. Ebenso wiesen die Patienten der S(+)-Ketamingruppe eine verzögerte psychomotorische Erholung auf. Dieser signifikante Unterschied bestand ebenfalls bei den Parametern „Öffnen der Augen“, „Namensnennung“, „Nennung des Geburtstages“ und „Orientierung zu Ort und Zeit“. Im „p-Ausstreichtest“, einem psychometrischen Test, erzielten die Patienten, die S(+)-Ketamin erhalten hatten, auch eine Stunde nach Extubation signifikant schlechtere Leistungen als die Patienten der Alfentanilgruppe.

Auch in dem Vorschlag von Himmelseher et al. [2005] zur Anwendung von intravenösem Ketamin zur Ergänzung der Analgesie während einer Allgemeinanästhesie wird empfohlen, die kontinuierliche Gabe des Ketamin-Razemats 60 min und die Gabe von S(+)-Ketamin 30 min vor Operationsende zu beenden, um ein verzögertes Aufwachen zu verhindern.

Engelhardt et al. [1998] untersuchten die Aufwachzeit nach Kurznarkosen mit äquipotenten Dosen von S(+)-Ketamin und Ketamin-Razemat bei gesunden Probanden. Nach einem Bolus von 0,65 mg/kg S(+)-Ketamin oder 1,3 mg/kg Ketamin-Razemat wurden für 15 min 2 mg/kg/h S(+)-Ketamin oder 4 mg/kg/h Ketamin-Razemat kontinuierlich verabreicht. Interessant ist, dass eine Beeinträchtigung des Bewusstseins nach der kurzen Anästhesiezeit auch nach über 60 min noch nachzuweisen war. Die gleiche Beobachtung machten Felferning et al. [2006] bei Patienten, die eine Anästhesie mit Ketamin-Razemat und Propofol erhalten hatten: Vigilanz und Koordination waren innerhalb der ersten 2 h nach Anästhesieende beeinträchtigt.

Die Operationsdauer in der vorliegenden Untersuchung betrug in der Ketamingruppe $57,5 \pm 22,0$ min. Damit bestätigen unsere Ergebnisse, dass eine Einmalgabe von 25 mg Ketamin offensichtlich noch nach etwa 1 h zu einer Verlängerung der Aufwachzeiten führt und unmittelbar nach der Extubation außerdem die Koordination und Orientierung beeinträchtigt.

Andere Studien über die Anwendung von Ketamin zur präventiven Analgesie machen keine Angaben zum Aufwachverhalten [Dahl 2000, Kwok 2004, Jaksche

2002, Fu 1997, Engelhardt 2008]. Darüber hinaus waren in diesen Arbeiten auch andere Konzepte zur Allgemeinanästhesie angewandt worden, z.B. eine balancierte Anästhesietechnik mit Fentanyl und Isofluran. Untersuchungen zum Aufwachverhalten bei der Kombination von Ketamin mit einer Remifentanyl-Propofol-Anästhesie liegen bisher nicht vor. Denkbar wäre daher, dass der Einfluss eines Ketamin-Bolus bei einer Anästhesietechnik mit schon per se langen Aufwachzeiten nicht zu einer signifikanten weiteren Verzögerung des Aufwachverhaltens geführt hätte.

5.4 Postoperatives Schmerzniveau und Schmerztherapie

Das Konzept der präventiven Analgesie beruht auf der Annahme, dass nozizeptive Strukturen durch Analgetika vor einem schmerzhaften Ereignis geschützt werden. Dadurch soll eine Sensibilisierung verhindert werden, die anderenfalls durch starke oder anhaltende Schmerzen entstehen könnte. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte dieser Effekt mit der Gabe eines Lokalanästhetikums oder eines NMDA-Antagonisten nachgewiesen werden [Coderre 1990, Burton 1999].

Aus diesen Ergebnissen wurde die Hypothese entwickelt, dass eine Schmerztherapie vor einem chirurgischen Schmerzreiz effektiver ist als die gleiche Therapie nach diesem Ereignis [Kissin 1994]. Die Konsequenz daraus war und ist die Durchführung einer großen Anzahl von klinischen Studien über den Effekt einer Schmerztherapie, die vor dem Schmerzreiz beginnt. Im klinischen Einsatz bei Patienten mit elektiven Eingriffen zeigten sich keine einheitlichen Ergebnisse. Diese Diskrepanz zwischen der Grundlagenforschung und den klinischen Studien wurde in mehreren Übersichtsarbeiten und Metaanalysen aufgegriffen: Moiniche et al. [2002] und Dahl et al. [2004] folgerten in ihren Arbeiten, dass der Zeitpunkt des Beginns der Schmerztherapie nur einen geringen Einfluss auf das Schmerzerleben des Patienten und auf den Verbrauch von Analgetika hat, somit also eine präventive Analgesie offensichtlich einer Schmerztherapie nach dem Schmerzreiz nicht überlegen ist.

Im Gegensatz dazu zeigte eine Metaanalyse von Ong et al. [2005] bei unterschiedlichen Konzepten der präventiven Analgesie einen Effekt bei bestimmten Verfahren. Es wurden 66 randomisierte Doppelblindstudien analysiert und auf drei Zielpunkte untersucht:

- Schmerzniveau innerhalb der ersten 24 - 48 h

- Zeitpunkt des ersten Analgetikabedarf nach dem chirurgischen Eingriff
- Gesamtbedarf an Analgetika.

Dabei zeigte zum Beispiel die präventiv durchgeführte Epiduralanästhesie in allen drei Punkten einen Effekt. Die in der Metaanalyse untersuchten Studien über den Effekt der präventiven Gabe eines NMDA-Rezeptor-Antagonisten zeigten dagegen widersprüchliche Ergebnisse.

Dieser Widerspruch bei der Anwendung von Ketamin zur präventiven Analgesie wurde von Himmelseher et al. [2005] aufgegriffen. Ursachen für diese Ergebnisse können aus Sicht von Himmelseher et al. zwei Punkte sein: Zum einen könnte die analgetische Wirkung von Ketamin bei einer sehr geringen Dosis ($< 0,15 \text{ mg/kg}$) im Gesamtkonzept der Schmerztherapie untergehen. Die zweite Ursache könnte in einer inadäquaten Ketamindosierung während des schmerzhaften Ereignisses selbst liegen. Daraus wurde von Himmelseher et al. [2005] eine Empfehlung zur Dosierung und Therapiedauer von Ketamin zur präventiven Analgesie entwickelt: Bei sehr schmerzhaften Operationen, wie zum Beispiel großen abdominalen Eingriffen, wird ein Bolus von $0,5 \text{ mg/kg}$ Ketamin vor dem Schmerzereignis empfohlen, danach ein Bolus von $0,25 \text{ mg/kg}$ alle 30 min. Alternativ wird eine kontinuierliche Dosis Ketamin von $0,5 \text{ mg/kg/h}$ infundiert. Bei Operationen über 2 h Dauer wird die Gabe von Ketamin 60 min vor OP-Ende beendet. Für weniger schmerzhaftere Eingriffe wird ein initialer Bolus von $0,25 \text{ mg/kg}$ empfohlen, dem entweder die Gabe von $0,125 \text{ mg/kg}$ alle 30 min folgt oder die kontinuierliche Infusion von $0,25 \text{ mg/kg/h}$ Ketamin. Bei der Verwendung von S(+)-Ketamin kann die Dosis auf 70 % des Razemats reduziert werden.

In der vorliegenden Untersuchung wurde Ketaminrazemat in einer festen Dosierung von 25 mg intravenös 3 min vor dem Beginn der chirurgischen Intervention gegeben. Die festgelegte Dosis von 25 mg Ketamin wurde gewählt, um einen im klinischen Alltag praktikablen Ansatz zu untersuchen und entspricht bei einem mittleren Körpergewicht von $67,8 \pm 10,5 \text{ kg}$ in der Ketamingruppe einer durchschnittlichen Dosis von $0,37 \text{ mg/kg}$. Bei Einzelfallbetrachtung wog die leichteste Patientin in der Ketamingruppe 50 kg, die schwerste Patientin 97 kg. Die Spannweite der Ketamindosis reichte somit von 0,26 bis $0,5 \text{ mg/kg}$ und bewegt sich damit in dem von Himmelseher und Durieux [2005] empfohlenen Dosierungsbereich.

Nach einer Untersuchung von McQuay [1992] ist der postoperative Analgetikabedarf der beste Parameter, um einen Effekt der präventiven Analgesie nachzuweisen. In

der vorliegenden Studie zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied im postoperativen Opioidverbrauch der beiden Gruppen. Trotz der Kombination mit einem Nicht-Opioid (Paracetamol 1g alle 6 h intravenös) zeigte sich ein hoher Morphinbedarf, den die Patientinnen über die PCA abforderten.

Es fand sich bei dem anhand der Numering Rating Scale (NRS) angegebenen Schmerzniveau in Ruhe und bei Belastung zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Notwendigkeit einer differenzierten Schmerztherapie zeigte sich hier ebenfalls an dem hohen Schmerzniveau in Ruhe und bei Belastung in der ersten postoperativen Phase. In der Ketamingruppe fand sich 30 min nach Operationsende einen NRS-Wert von $5,4 \pm 1,7$. In der Kontrollgruppe gaben die Patientinnen einen NRS-Wert von $5 \pm 1,8$ an. Zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung 24 h postoperativ bestand in beiden Gruppen nur noch ein geringes Schmerzniveau (NRS $2,5 \pm 1,1$ in der Ketamingruppe, NRS $2,3 \pm 1$ in der Kontrollgruppe).

Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse, dass insbesondere für die ersten 24 h weitere Untersuchungen zur postoperativen Schmerztherapie nach vaginaler Hysterektomie sinnvoll sind.

5.5 Patientinnenzufriedenheit

Die Zufriedenheit von Patienten mit der Schmerztherapie ist ein wichtiger Faktor in der Gesamtbeurteilung einer Klinik nach einem Krankenhausaufenthalt. Nach einer Befragung von Troidl et al. [1993] besteht bei vielen Patienten Angst vor postoperativen Schmerzen. In den letzten Jahren wurden zur Verbesserung der Schmerztherapie in vielen Kliniken Standard Operating Procedures (SOP) entwickelt, die in ein multimodales Konzept zur perioperativen Therapie eingebunden sind [Kehlet 2003, Wilhelm 2008]. Der individuell unterschiedliche Schmerzmittelbedarf der Patienten wird durch die Anwendung der patientenkontrollierten intravenösen Analgesie berücksichtigt und führt zu einer hohen Patientenakzeptanz [Breme 2000]. Die Befragung der Patientinnen der vorliegenden Untersuchung nach ihrer Zufriedenheit mit der Schmerztherapie zeigte in der ersten Stunde noch ein indifferentes Ergebniss. Auf einer Skala von 1 (sehr zufrieden) bis 5 (sehr unzufrieden) lagen die Werte initial bei 2,9 für die Ketamingruppe und 2,6 für die

Kontrollgruppe. Zu den Zeitpunkten 30 und 45 min postoperativ waren die Patientinnen der Ketamingruppe signifikant unzufriedener als die Patientinnen der Kontrollgruppe ($p = 0,045$ und $p = 0,033$). Zu diesen Zeitpunkten fand sich in der Ketamingruppe (22,9 %) Desorientiertheit doppelt so häufig wie in der Kontrollgruppe (11,4 %). Der Unterschied war nicht signifikant, kann aber die Zufriedenheit beeinflusst haben. Nach 24 h beurteilten in beiden Gruppe die Patientinnen ihre Zufriedenheit mit der Schmerztherapie mit „gut“.

5.6 Postoperative Vitalparameter und Nebenwirkungen

5.6.1 Vitalparameter

In der vorliegenden Untersuchung wurden während der postoperativen Überwachung im Aufwachraum und innerhalb der ersten 24 h in festgelegten Abständen die Vitalparameter Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck, Sauerstoffsättigung Atemfrequenz und Sedationsgrad erhoben. Zu dem Zeitpunkt 6 h postoperativ war einmal der mittlere arterieller Blutdruck in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Ketamingruppe und einmal, zu dem Zeitpunkt 2 h postoperativ, war die Herzfrequenz in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Ketamingruppe.

Diese beiden Werte sind, da sie auch keinem Trend folgen, als zufällige Unterschiede zu sehen. Ein Effekt der Einmalgabe von Ketamin ist nach der Pharmakokinetik und –dynamik nicht wahrscheinlich.

In keiner der vergleichbaren Arbeiten über die präventive Gabe von subanästhetischen Dosen von Ketamin, die in der Metanalyse von Ong et al. [2005] und den Übersichtsarbeiten von Moiniche [2002] und Dahl [2004] aufgeführt werden, fanden sich postoperativ signifikante hämodynamische Unterschiede.

5.6.2 Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Nicht unerheblich bei der Beurteilung eines Analgesieverfahrens ist das Ausmaß an unerwünschten Begleiteffekten. Für viele Patienten sind Übelkeit und Erbrechen nach einer Operation subjektiv sehr belastend und beeinträchtigen die Patientenzu-

friedenheit. Nach Apfel et al. [2004] gehören zu den Risikofaktoren, die eine Vorhersage über die statistische Wahrscheinlichkeit von PONV ermöglichen, weibliches Geschlecht, die Schmerztherapie mit Opioiden, Nichtraucher-Status, Reisekrankheit und PONV in der Anamnese. In der vorliegenden Untersuchung wurde Übelkeit innerhalb der ersten 4 h postoperativ bei 12 Patientinnen (34,3 %) in jeder Gruppe beobachtet. Erbrechen trat bei je einer Patientin (2,9 %) auf.

Betrachtet man den Risikoscore von Apfel [2002], so hätte man bei der vorliegenden Patientengruppe mit einer PONV-Wahrscheinlichkeit von 40 - 80 % gerechnet. Die Anwendung der durch Apfel et al. [2004] empfohlenen Prophylaxe bei erhöhtem PONV-Risiko führte in dieser Untersuchung zu einer Reduktion von Übelkeit und Erbrechen in den ersten 4 h postoperativ. Alle 70 Patientinnen hatten 4 mg Dexamethason und 12,5 mg Dolasetron erhalten, weiterhin war die Anästhesie als totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol durchgeführt worden, was die niedrige PONV-Rate in den ersten 4 postoperativen Stunden erklärt.

Im weiteren Verlauf zeigte sich ein anderes Ergebnis. Innerhalb der ersten 24 h wurde bei 48,6 % der Patientinnen in der Ketamingruppe und bei 54,3 % der Patientinnen in der Kontrollgruppe Übelkeit beobachtet. Erbrechen trat bei 11,4% der Patientinnen der Ketamingruppe und bei 22,9 % Patientinnen der Kontrollgruppe auf. In der Übersichtsarbeit von Dolin et al. [2005] wird bei patientenkontrollierter intravenöser Analgesie mit Opioiden bei Frauen eine Inzidenz für Übelkeit von 53,2 % und eine Inzidenz für Erbrechen ± Übelkeit von 21,3 % angegeben.

Ähnlich unbefriedigende Ergebnisse zeigen sich auch in der vorliegenden Untersuchung. Eine PONV-Prophylaxe während der PCIA mit Opioiden wurde bisher in der Klinik nicht durchgeführt. Eine standardisierte Therapie könnte zu einer deutlichen Reduzierung von Übelkeit und Erbrechen führen.

5.6.3 Pruritus und Müdigkeit

Weitere Nebenwirkungen einer Opioidtherapie können Müdigkeit und gelegentlich Pruritus sein. Der Juckreiz wird durch opioidvermittelte Histaminfreisetzung aus Makrophagen ausgelöst [Ganesh 2007]. Die Therapie des Juckreizes ist schwierig. Opioidantagonisten können zwar den Juckreiz reduzieren, heben aber auch – zumindest teilweise – die analgetische Wirkung der Opioidagonisten auf.

In der vorliegenden Untersuchung trat bei 2,9 % der Patientinnen in der Ketamingruppe und bei 11,4 % der Patientinnen in der Kontrollgruppe Pruritus auf. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,18$). In der Literatur finden sich keine Hinweise, dass Ketamin die Pruritus-Inzidenz senkt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung entsprechen in etwa auch den Angaben der gängigen Literatur. In der Metaanalyse von Dolin et al. [2005] wurde bei 13,8 % von 5259 Patienten, die eine intravenöse PCA erhalten hatten, Pruritus als Nebenwirkung angegeben.

In derselben Arbeit von Dolin et al. [2005] wird das Auftreten von starker Sedierung im Rahmen einer intravenösen PCA mit 5,3 % angegeben. Das Ergebnis dieser Arbeit zeigt ähnliche Daten. Müdigkeit wurde von 3 Patientinnen (8,6 %) der Ketamingruppe als Nebenwirkung angegeben. In der Kontrollgruppe trat Müdigkeit nicht auf. Diese Tendenz war bei dieser Patientenzahl allerdings nicht signifikant ($p = 1,2$).

5.6.4 Shivering

Shivering ist ein seit Jahren bekanntes und beschriebenes Phänomen der postoperativen Phase. Dabei kommt es zu einer Erhöhung des Muskeltonus und zu unwillkürlichem Muskelzittern. Diese Reaktion wird als Antwort des Organismus auf einen Abfall der Körpertemperatur interpretiert. Shivering wird von vielen Patienten subjektiv als sehr unangenehm empfunden und reduziert die Patientenzufriedenheit. Zusätzlich birgt es insbesondere für kardial vorerkrankte Patienten deutliche Risiken. Ursache dafür ist der beim Shivering erhöhte Sauerstoffverbrauch des Patienten [Pannen 2007]. Weitere Faktoren, die die Inzidenz von Shivering beeinflussen, sind Alter, Geschlecht und ASA-Status. Auch die verwendeten Hypnotika und der Einsatz von Opioiden beeinflussen das Auftreten von postoperativem Muskelzittern [Crossley 1992]. Bei Frauen tritt während der Lutealphase des Menstruationszyklus Shivering häufiger auf als in der Follikelphase. Ursächlich dafür scheint die durch Progesteron vermittelte Vasodilatation zu sein [Tighe 1994].

Eine Voraussetzung, um das postoperative Shivering zu verhindern, ist die Aufrechterhaltung der perioperativen Normothermie. Operationsräume sind kalt. Innerhalb kurzer Zeit kommt es zu einem Abfall der Körpertemperatur des Patienten. Neben der vermeidbaren Einschränkung des Wohlbefindens der Patienten kann die Hypothermie chirurgische Komplikationen wie Gerinnungsstörungen mit erhöhtem

Blutverlust und eine erhöhte Inzidenz von Wundinfektionen verursachen [Kurz 1996]. Daher gehört ein effektives Wärmemanagement zu den Bestandteilen jedes „Fast-Track“-Konzepts.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Normothermie bei allen Patientinnen durch eine Wärmedecke aufrechterhalten und über eine Temperatursonde überwacht. In beiden Gruppen betrug die pharyngeal gemessene Körpertemperatur bei Operationsende 36,2 °C. Trotz dieser Maßnahmen trat Shivering bei 11,4 % der Patientinnen in der Ketamingruppe und bei 22,9 % der Patientinnen in der Kontrollgruppe auf.

Die Häufigkeit des postoperativen Shiverings wird von Singh et al. [1993] mit 5-65% der Patienten nach einer Allgemeinanästhesie angegeben. Somit wurde Shivering in der vorliegenden Untersuchung seltener beobachtet als sonst im Durchschnitt. Untersuchungen von Durieux et al. [1995] zeigen, dass das Auftreten von Shivering postoperativ durch die Wirkung von Ketamin auf die Acetylcholin-Rezeptorfunktion reduziert werden kann. Dal et al. [2005] untersuchten die Wirkung der intravenösen Gabe von 0,5 mg/kg Ketamin 20 min vor Operationsende im Vergleich zu Pethidin und Placebo. Dabei zeigte sich, dass in der Ketamin- und der Pethidingruppe Shivering signifikant seltener auftrat als in der Placebogruppe. In der vorliegenden Untersuchung deutet sich diese Wirkung in der Ketamingruppe an, es besteht aber kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe ($p = 0,17$), was an der für diese Fragestellung zu geringen Patientenzahl liegt.

5.6.5 Psychomimetische Nebenwirkungen

Die Anwendung von Ketamin als Monoanästhetikum führt zu einer hohen Inzidenz von psychomimetischen Reaktionen [Wolf 2006]. Die dabei aufgetretenen Phänomene wurden von den Erstuntersuchern in beeindruckender Weise geschildert, wobei Halluzinationen und Missempfindungen gelegentlich noch Tage und Wochen später als sogenannte „flashbacks“ auftraten [Fine 1973]. In der Untersuchung von Bowdle et al. [1998] an 10 gesunden Probanden wurden psychomimetische Effekte auch bei subanästhetischen Ketamindosen (Plasmakonzentrationen von 50 bis 200 ng/ml) nachgewiesen. Dabei zeigte sich eine lineare Beziehung zwischen der Ketamindosis und den psychomimetischen Effekten. Cherng et al. [2006] berichten in

einer Kasuistik über das Auftreten von schweren psychomimetischen Reaktionen im Sinne von Störungen der Körperwahrnehmung und Benommenheit nach der Einmalgabe von 30 mg Ketamin zur präventiven Analgesie während einer Anästhesie mit Desfluran und Fentanyl bei einem 45-jährigen Patienten.

In der vorliegenden Untersuchung wurde Ketamin in subanästhetischer Dosis während der Allgemeinanästhesie mit Opioiden und Propofol gegeben. Ebenso wie in den mit dieser Untersuchung vergleichbaren Studien von Dahl et al. [2000], Jaksch et al. [2002] und Menigaux et al. [2000] zeigten sich keine psychomimetischen Nebenwirkungen. In der frühen Phase im Aufwachraum zeigten einige Patientinnen noch eine verwaschene Sprache und Koordinationstörungen beim Befolgen von Aufforderungen. Desorientiertheit trat in der Ketamingruppe doppelt so häufig auf (22,9 %) wie in der Kontrollgruppe (11,4 %); dieser Unterschied war aber aufgrund der geringen Patientenzahl nicht signifikant ($p = 0,17$).

Interessanterweise werden in vielen Arbeiten zur präventiven Analgesie mit Ketamin keine Angaben zum Auftreten von psychomimetischen Reaktionen gemacht. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Auftreten von psychomimetischen Nebenwirkungen bei der Anwendung von Ketamin in subanästhetischer Dosierung eine Rarität ist und den Einsatz von Ketamin nicht einschränkt [Himmelseher 2005].

5.7 Fazit der Untersuchung

In der vorliegenden Untersuchung stellten wir fest, dass eine standardisierte Dosis von 25 mg Ketaminrazemat bei Patientinnen, die sich einer vaginalen Hysterektomie unterziehen mussten, zu einer Verlängerung der Aufwachzeiten führt, ohne dass über 24 h Unterschiede beim postoperativen Schmerzempfinden oder eine Reduktion des postoperativen Opioidbedarfs festgestellt werden konnte.

Während ein präventiver analgetischer Effekt von Ketamin nach Einmalgabe in tierexperimentellen Untersuchungen [Burton 1999, Davar 1991] nachgewiesen werden konnte, waren die beobachteten Effekte in den meisten klinischen Studien [McCartney 2004, Himmelseher 2005] unzureichend. Hingegen scheint eine kontinuierliche Ketaminanwendung über die gesamte Dauer des chirurgischen Eingriffs besser geeignet zu sein [Woolf 1993]. Weitere Untersuchungen zur Identifikation eines optimalen Dosierungsschemas von Ketamin als Analgetikum in der perioperativen Phase sind notwendig.

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Adams HA, Bauer R, Gebhardt B, Menke W, Baltes-Gotz B. TIVA mit S(+)-Ketamin in der orthopädischen Alterschirurgie. Endokrine Stressreaktion, Kreislauf- und Aufwachverhalten. *Anaesthesist* 1994;43:92-100
2. Adams HA [a]. S-(+)-Ketamin Kreislaufinteraktionen bei totaler intravenöser Anästhesie und Analgosedierung. *Anaesthesist* 1997;46:1081-1087
3. Adams HA, Werner C [b]. Vom Razemat zum Eutomer: (S)-Ketamin. Renaissance einer Substanz? *Anaesthesist* 1997;46:1026-1042
4. Adams HA, Brausch M, Schmitz CS, Cobas-Meyer M, Hecker H. Analgosedierung mit S-(+)-Ketamin/Propofol vs. S-(+)-Ketamin/Midazolam: Steuerbarkeit, Stressreaktion und Hämodynamik – eine kontrollierte Anwendungsbeobachtung bei operativen Intensivpatienten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36:417-424
5. Apfel CC, Roewer N, Korttila K. How to study postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:21-28
6. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, Zernak C, Danner K, Jokela R, Pocock SJ, Trenkler S, Kredler M, Biedler A, Sessler DI, Roewer N. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004;350:2441-2451
7. Barton SF, Langeland FF, Snabes MC, LeCompte D, Kuss ME, Dhadda SS, Hubbard RC. Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. *Anesthesiology* 2002;97:306-314

8. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem, spinal pathways and endorphin circuitry. *Neuroscience* 1984;7:309-338
9. Becke K, Höhne C, Jöhr M, Reich A. Stellungnahme: S-(+)-Ketamin als Supplement zur Kaudalanästhesie im Kindesalter. *Anästh Intensivmed* 2007;48:299
10. Berger H. Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1929;87:527-570
11. Berridge MJ. Neuronal calcium signaling. *Neuron* 1998;21:13-26
12. Bliss TVP, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long –term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993;361:31-39
13. Bowdle TA, Radant AD, Cowley, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentration. *Anesthesiology* 1998;88:82-88
14. Bräu M, Sander F, Vogel W, Hempelmann G. Blocking mechanisms of ketamine and its enantiomers in enzymatically demyelinated peripheral nerve as revealed by single-channel experiments. *Anesthesiology* 1997;86:394-404
15. Breme K, Altmeyden J, Taeger K. Patientenkontrollierte Analgesie. *Schmerz* 2000;14:137-145
16. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam MA, Baron JA. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352:1092-1102.
17. Burton AW, Lee DH, Saab C, Chung JM. Preemptive intrathecal ketamine

- injection produces a long-lasting decrease in neuropathic pain behaviors in a rat model. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 1999;23:208-213
18. Cami J, Farre M. Drug Addiction. *N Engl J Med* 2003;349:975-986
 19. Carr DB, Jacox AK, Chapman CR, Ferrel B, Fields HL, Heidrich G. Clinical practice guidelines for acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Washington D.C.: Agency for Health Care Policy and Research, 1992; DHHS publication no. 95-0034
 20. Cechetto DF, Diab DT, Gibson CJ, Gelb AW. The effects of propofol in the aera postrema of rats. *Anesth Analg* 2001;92:934-942
 21. Chan WH, Chen TL, Chen RM, Sun WZ, Uenq TH. Propofol metabolism is enhanced after repetitive ketamine administration in rats: the role of cytochrome P-450 2B induction. *Br J Anaest* 2006;97:351-358
 22. Cherng CH, Wong CS. Ketamine induced emergence reactions after desflurane anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2006;24:200-201
 - 23.Coderre TJ, Vaccarino AL, Melzack R. Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain research* 1990;535:155-158
 24. Crossley AWA. Six months of shivering in a district general hospital. *Anaesthesia* 1992;47:845-848
 25. Crozier TA, Sumpf E. Der Einfluss einer totalen intravenösen Anästhesie mit S-(+)-Ketamin / Propofol auf hämodynamische, endokrine und metabolische Stressreaktionen im Vergleich zu Alfentanil / Propofol bei Laparotomien. *Anaesthesist* 1996;45:1015-1023
 26. Dahl JB, Moiniche S. Preemptive analgesia. *Br Med Bull* 2004;71:13-27

27. Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PF. Does Ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg* 2000;90:1419-1422
28. Dal D, Kose A, Honca M, Akinci SB, Basgul E, Aypar U. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. *Br J Anaesth* 2005;95:189-192
29. Davar G, Hama A, Deykin A, Vos B, Maciewicz R. MK-801 blocks the development of thermal hyperalgesia in a rat model of experimental painful neuropathy. *Brain Research* 1991;553:327-330
30. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003;98:1042-1048
31. De Witte J, Sessler DI. Perioperative shivering: physiology and pharmacology. *Anesthesiology* 2002;96:467-484
32. Doenicke A, Kugler J, Mayer M, Angster R, Hoffmann P. Ketamin-Razemat oder S(+)-Ketamin und Midazolam. Die Einflüsse auf Vigilanz, Leistung und subjektives Befinden. *Anaesthesist* 1992;41:610-618
33. Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritus, and urinary retention. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2005;95:584-591
34. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man. *Clin Pharmacol Ther* 1965;6:279-291
35. Durieux ME. Inhibition by ketamine of muscarine acetylcholine receptor function. *Anaesth Analg* 1995;81:57-62

36. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993;79:881-892
37. Ekman A, Lindholm MI, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the Incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:20-26
38. Engelhardt T, Zaarour C, Naser B, Pehora C, De Ruiter J, Howard A, Crawford MW. Intraoperative low-dose ketamine does not prevent a remifentanyl-induced increase in morphine requirement after pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2008;107:1170-1175
39. Engelhardt W. Aufwachverhalten und psychomimetische Reaktion nach S-(+)-Ketamin. *Anaesthesist* 1997;46:38-42
40. Engelhardt W, Stahl K, Marouche A, Hartung E. Aufwachzeiten nach (S)-Ketamin oder Ketamin-Razemat. *Anaesthesist* 1998;47:184-192
41. Errando CL, Sifre C, Moliner S, Valía JC, Gimeno O, Míñquez A, Boils P. Subarachnoid ketamine in swine – pathological findings after repeated doses: acute toxicity study. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:146-152
42. Evans IM, Davies WL. Monitoring anesthesia. *Clin Anaesthesiol* 1984;2/1:243-262
43. Felferning M, Andel D, Weintraud M, Connor D, Andel H, Blaicher AM. Postoperative vigilance in patients with total intravenous anaesthesia with ketamine / propofol. *J R Nav Med Serv* 2006;92:64.68
44. Fine J, Firestone SC. Sensory disturbance following ketamine anesthesia

- recurrent hallucinations. *Anesth Analg* 1973;52:428-430
45. Frenkel C, Urban BW. Molekulare Wirkprofile intravenöser Anästhetika. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1992;27:101-108
 46. Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997;84:1086-1090
 47. Ganesh A, Maxwell LG. Pathophysiology and Management of Opioid-Induced Pruritus. *Drugs* 2007;67:2323-2333
 48. Garrioch MA, Fitch W: Anaesthesia for carotid artery surgery. *Br J Anaesth* 1993;71:569-579
 49. Geisslinger G, Hering W, Thomann P, Knoll R, Kamp HD, Brune K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method. *Br J Anaesth* 1993;70:666-671
 50. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Effects on electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med* 1937;60:154-166
 51. Gillies A, Lindholm D, Angliss M, Orr A. The use of ketamine as rescue analgesia in the recovery room following morphine administration – a double blind randomised controlled trial in postoperative patients. *Anaesth Intensive Care* 2007;35:199-203
 52. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg* 1999;89:7-14

53. Gonzales JM, Loeb AL, Reichard PS, Irvine S. Ketamine inhibits glutamate-N-methyl-D-aspartate- and quisqualate-stimulated cGMP production in cultured cerebral neurons. *Anesthesiology* 1995;82:205-213
54. Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V. Comparative effects of ketamine on bispectral Index and spectral entropy of the elektroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005;94:336-340
55. Heinz P, Geelhoed GC, Wee C, Pascoe EM. Is atropine needed with ketamine sedation? A prospective, randomised, double blind study. *Emerg Med J* 2006;23:206-209
56. Hempelmann G, Kuhn DFM. Klinischer Stellenwert des S(+)-Ketamin. *Anaesthesist* 1997;46:3-7
57. Himmelseher S, Pfenninger E. Die klinische Anwendung von S(+)-Ketamin. Eine Standortbestimmung. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed. Schmerzther* 1998;33:764-770
58. Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005;102:211-220
59. Hirlinger WK, Dick W, Knoche E. Untersuchungen zur intramuskulären Ketaminanalgesie bei Notfallpatienten. *Anaesthesist* 1983;32:335-339
60. Hirlinger WK, Pfenninger E. Intravenöse Analgesie mit Ketamin bei Notfallpatienten. *Anaesthesist* 1987;36:140-142
61. Hirota K, Sato T, Rabito SF, Zsigmond EK, Matsuki A. Relaxant effect of ketamine and its isomers on histamine-induced contraction of tracheal smooth muscle. *Br J Anaesth* 1996;76:266-270

62. <http://en.wikipedia.org/wiki/Ketamine> (Zugriff 20.10.2008)
63. <http://en.wikipedia.org/wiki/Propofol> (Zugriff 20.10.2008)
64. Ivankovich AD, Miletich DJ, Reimann C, Albrecht RF, Zahed B. Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats. *Anesth Analg* 1974;53:924-931
65. Jänig W. The sympathetic nervous system in pain. *Eur J Anaesthesiol* 1995;12:53-60
66. Jaksch W, Lang S, Reichhalter R, Raab G, Dann K, Fitzal S. Perioperative small-dose S(+)-ketamine has no incremental beneficial effects on post-operative pain when standard-practice opioid infusion are used. *Anesth Analg* 2002;94:981-986
67. James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE. Hemodynamic effects of GI87084B, an ultra-short acting μ -opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:84-91
68. Jarde O, Boccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest* 1997;14:474-481
69. Jensen MP, Karoly P, O'Riordan EF, Bland F, Burns RS. The subjective experience of acute pain. An assessment of the utility of 10 indices. *Clin J Pain* 1989;5:153-159
70. Kandel ER, Schwartz JH, Jesell TM. *Neurowissenschaften*. 1995, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
71. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003;362:1921-1928

72. Kissin I. Preemptive analgesia: terminology and clinical relevance. *Anesth Analg* 1994;79:809-810
73. Klepstad P, Maurset A, Moberg ER, Oye I. Evidence of a role for NMDA receptors in pain perception. *Eur J Pharmacol* 1990;187:513-518
74. Kochs E, Cote D, Deruyck L, Rauhala V, Puig M, Polati E, Verbist J, Upadhaya B, Haigh C. Postoperative pain management and recovery after remifentanyl-based anaesthesia with isoflurane or propofol for major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2000;84:169-173
75. Köppel C, Arndt I, Ibe K. Effects of enzyme induction, renal and cardiac function on ketamine plasma kinetics in patients with ketamine long-term analgosedation. *Eur J Drug Metabol Pharmacol* 1990;15:259
76. Kress HG. Wirkmechanismen von Ketamin. *Anaesthesist* 1997;46:8-19
77. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhem W. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003;99:34-41
78. Kreuer S, Wilhelm W, Grundmann U, Larsen R, Bruhn J: Narcotrend index versus bispectral index as electroencephalogram measures of anesthetic drug effect during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2004;98:692-697
79. Kreuer S, Wilhelm W. Der Narcotrend-Monitor. In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.). *Überwachung der Narkosetiefe* (2. Auflage). Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2006, 108-132
80. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of

- wound infection and temperature group. N Engl J Med 1996;334:1209-1215
81. Kwok RF, Lim J, Chan MT, Gin T, Chiau WK. Preoperative ketamine improves postoperative analgesia after gynaecologic laparoscopic surgery. Anesth Analg 2004;98:1044-1049
 82. Larsen R. Anästhesie (8. Auflage). Urban und Fischer, München, Jena 2006
 83. Laubenthal H, Becker M, Sauerl S. S3-Leitlinie Behandlung akuter peri-operativer und posttraumatischer Schmerzen. Deutscher-Ärzte-Verlag, Köln 2008
 84. Liske S, Li A, Morris ME. Effects of ketamine on GABA-evoked excitability of peripheral nerve. Exp Brain Res 1990;79:187-191
 85. Malinovsky JM, Lepage JY, Cozian A, Mussini JM, Pinaudt M, Souron R. Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit? Anesthesiology 1993;78:109-115
 86. Margraf J, Schneider S. Panik. Angstanfälle und ihre Behandlung (2. Auflage). Springer-Verlag, Berlin 1990
 87. McCartney CJL, Sinah A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in preventive analgesia. Anesth Analg 2004;98:1385-1400
 88. McHugh GA, Thoms GMM. The management of pain following day-case surgery. Anaesthesia 2002; 57: 270-275
 89. McQuay HJ. Preemptive analgesia. Br J Anaesth 1992;69:1-3
 90. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic

- review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002;96:725-741
91. Montel H, Starke K, Görlitz BD, Schümann HJ. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung des Ketamins auf periphere sympathische Nerven. *Anaesthesist* 1973;22:111-116
 92. Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth Intensive Care* 2005;33:311-322
 93. Niesert W, Zenz M. Prophylaxe chronischer Schmerzen. *Dtsch Arztebl* 2005;102:A 1586-1593
 94. Nuutinen LS, Laitinen JO, Salomäki TE. A risk-benefit appraisal of injectable NSAIDs in the management of postoperative pain. *Drug Saf* 1993;9:380-393
 95. Ong CKS, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a metaanalysis. *Anesth Analg* 2005;100:757-773
 96. Pannen BHJ. Normo- und Hypothermie aus anästhesiologischer Sicht. *Anaesthesist* 2007;56:940-944
 97. Panousis P, Heller AR, Burghardt M, Bleyl JU, Koch T. The effects of electromyographic activity on the accuracy of the Narcotrend monitor compared with the bispectral index during combined anaesthesia. *Anesthesia* 2007;62:868-874
 98. Pekoe GM, Smith DJ. The involvement of opiate and monoaminergic neuronal systems in the analgesic effects of ketamine. *Pain* 1982;12:57-73

99. Pichlmayr I, Lips U, Künkel H. Das Elektroenzephalogramm in der Anästhesie. Springer-Verlag:Berlin Heidelberg New York 1983
100. Pierre MS, Kessebohm K, Schmid M, Kundt HJ, Hering W. Aufwachverhalten sowie Übelkeit und Erbrechen nach einer totalen intravenösen Anästhesie mit S-(+)-Ketamin-Propofol. Ein Vergleich mit Alfentanil-Propofol. *Anaesthesist* 2002;51:973-979
101. Remy C, Marret E, Bonnet F. State of the art of paracetamol in acute pain therapy. *Curr Opin Anaesthesiology* 2006;19:562-565
102. Sakai T, Singh H, Mi WD, Kudo T, Matsuki. The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:212-216
103. Sandkühler L, Liu XG. Induction of long-term potentiation at spinal synapses by noxious stimulation or nerve injury. *Eur J Neurosci* 1998;10:2476-2480
104. Sandkühler J. Learning and memory in pain pathways. *Pain* 2000;88:113-118
105. Sandkühler J. Schmerzgedächtnis. *Dt Ärztebl* 2001;98:A 2725-2730
106. Schultz B, Grouven U, Schultz A. Automatic classification algorithms of the EEG monitor Narcotrend for routinely recorded EEG data from general anaesthesia: a validation study. *Biomed Tech* 2002;47:9-13
107. Schultz B, Grouven U, Bokelmann B. Technische Voraussetzungen. In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.). *Überwachung der Narkosetiefe* (2. Auflage). Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2006, 27-38
108. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and

- pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia.
Anesthesiology 1988;69:348-356
109. Singh P, Dimitriou V, Mahajan RP, Crossley AWA. Doubleblind comparison between doxapram and pethidine in the treatment of postanaesthetic shivering. *Br J Anaesth* 1993;71:685-688
 110. Smith DJ, Bouchal RL, De Sanctis CA, Monroe PJ, Amedro JB, Perrotti JM, Crisp T. Properties of the interaction between ketamine and opiate binding sites in vivo and in vitro. *Neuropharmacology* 1987;26:1253-1260
 111. Tighe KE, Cartwright DP, Crossley AWA. Phase of the menstrual cycle influences the incidence of post-anaesthetic shivering. *Br J Anaesth* 1994;72:291-294
 112. Troidl H, Angelini L, Klimek D, Finken U. Zur Situation der postoperativen Schmerzbehandlung aus operativer Sicht. *Anästhesiol Intensivmed* 1993;34:269-276
 113. Tryba M, Zenz M. Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Opioiden und alpha-Adrenozeptoragonisten in der Therapie postoperativer Schmerzen. *Der Schmerz* 1992;6:182-191
 114. Vranken JH, Troost D, de Haan P, Pennings FA, van der Vegt MH, Dijkgraaf MG, Hollmann MW. Severe toxic damage to the rabbit spinal cord after intrathecal administration of preservative-free S(+)-ketamine. *Anesthesiology* 2006;105:813-818
 115. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988;33:289-290
 116. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery.

Anesthesiology 1993;79:893-903

117. White PF, Schüttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. Br J Anaesth 1985;57:197-203
118. White PF. Ambulatory anesthesia advances into the new millenium. Anesth Analg 2000;90:1234-1235
119. White PF, Kehlet H, Neal JM, Schricker T, Carr DB, Carli F, Fast-Track Study Group. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multinodal analgesia to perioperative medical care. Anesth Analg 2007; 104:1380-1396
120. Wiebalck A, Zenz M. Neurophysiologische Aspekte von Schmerz und ihre Konsequenzen für den Anästhesisten. Anaesthesist 1997;46:147-153
121. Wilhelm W [a], Berg K, Langhammer A, Bauer C, Biedler A, Larsen R. Remifentanil bei gynäkologischen Laparoskopien. Ein Vergleich von Aufwach- und Kreislaufverhalten bei Kombination mit Desfluran oder Propofol. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1998;33:552-556
122. Wilhelm W [b], Grüneß V, Kleinschmidt S, Larsen R. Anästhesie-Konzepte mit Remifentanil. Anästhesiol Intensivmed 1998;39:353-361
123. Wilhelm W, Kreuer S, Larsen R und die Narcotrend-Studiengruppe. Narcotrend-EEG-Monitoring bei total intravenöser Anästhesie: Klinische Erfahrungen bei 4630 Patienten. Anaesthesist 2002;51:980-988
124. Wilhelm W [a], Kreuer S. Das interpretierte EEG als Überwachungsverfahren in der Anästhesiologie. Anästhesiol Intensivmed 2003;44:8-15
125. Wilhelm W [b], Wrobel M, Kreuer S, Larsen R. Remifentanil – Eine Be-

- standsaufnahme. Anästhesist 2003;52:473-494
126. Wilhelm W, Vassiliadis N, Röhrig S, Eberhart LHJ, Götz G. Optimierung des perioperativen Managements am Beispiel der laparoskopischen Leistenbruchoperation. Anaesthesist 2008;57:915-925
 127. Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. BMJ 2001;322:473-476
 128. Wolf K, Winstock AR. Ketamine: from medicine to misuse. CNS Drugs 2006;20:199-218
 129. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg 1993;77:362-379
 130. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science 2000; 288:1765-1769
 131. Yamakura T, Shimoji K. Subunit- and site-specific pharmacology of the NMDA receptor channel. Prog Neurobiol 1999;59:279-298
 132. Yamamura T, Harada K, Okamura A, Kemmotsu O. Is the site of action of the ketamine anesthesia the N-methyl-D-aspartate receptor? Anesthesiology 1990;72:704
 133. Zielmann S, Kazmaier S, Schnüll S, Weyland A. S-(+)-Ketamin und Kreislauf. Anaesthesist 1997;46:43-46

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWR	Aufwachraum
BIS	Bispectral Index
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
DBS	Double Burst Stimulation
EEG	Elektroenzephalogramm
FEV ₁	forcierte expiratorische Einsekundenkapazität
Fa.	Firma
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GABA	Gamma-amino-butyric acid
HF	Herzfrequenz
HWZ	Halbwertszeit
KG	Körpergewicht
LTP	long-term potentiation
MAD	Mittlerer arterieller Druck
min	Minuten
n	Patientenanzahl
NIBP	Non-invasive blood pressure
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRS	Numeric rating scale

n.s.	nicht signifikant
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OP	Operation
PCIA	Patientenkontrollierte intravenöse Analgesie
PCP	Phencyclidin
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
pK _s	negativer dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstante
p.o.	per os
PONV	Postoperative nausea and vomiting
s	Sekunden
SD	Standardabweichung (standard deviation)
t _{1/2α}	Verteilungshalbwertszeit im zentralen Kompartiment
t _{1/2β}	Eliminationshalbwertszeit
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
TOF	Train-of-four = Einzelreize in Viererreihe
vs	versus
ZNS	Zentralnervensystem

8 Anhang

8.1 Patienteninformation

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin,
Klinikum Lünen, St.-Marien-Hospital, 44534 Lünen

Patienteninformation

zur wissenschaftlichen Untersuchung

"Präventive analgetische Wirksamkeit von intravenösem Ketamin bei vaginalen Hysterektomien"

Sehr verehrte Patientin,

Sie müssen sich in den nächsten Tagen einer gynäkologischen Operation unterziehen. Das dazu erforderliche Narkoseverfahren wird Ihnen von einer Narkoseärztin bzw. einem Narkosearzt genau erklärt.

Mit diesem Schreiben möchten wir Sie über die oben genannte wissenschaftliche Untersuchung informieren und Sie um Ihre Unterstützung und Teilnahme an dieser Untersuchung bitten. Untersuchungen dieser Art gehören zu den Aufgaben moderner Kliniken und erfolgen hier mit Zustimmung der Ethikkommission der Universität Münster. Bitte lesen Sie diese Information sorgfältig durch und wenden Sie sich bei Fragen oder Unklarheiten an die Narkoseärztin / den Narkosearzt, die / der mit Ihnen ein ausführliches Gespräch führen wird.

1. Zweck der Untersuchung

Während einer Operation und in den ersten Tagen danach ist die Gabe von Schmerzmitteln notwendig. Dabei kann die Gabe von Schmerzmedikamenten ebenfalls zur Beeinträchtigung des Wohlbefindens und des Allgemeinzustandes führen. Am häufigsten treten Übelkeit und Erbrechen sowie Müdigkeit auf. Diese Nebenwirkungen können den Heilungsverlauf negativ beeinflussen.

Für die Schmerztherapie während der Operation verwenden wir verschiedene Medikamente. Eines dieser Medikamente ist Ketamin. Neue Untersuchungen haben gezeigt, dass Ketamin, obwohl nur während der Operation gegeben, die Schmerzen auch in der Zeit nach der

Operation reduzieren kann. Wir möchten in dieser Untersuchung überprüfen, ob die Gabe des Schmerzmittels Ketamin während der Operation bei Ihnen zu einer Verminderung des sonstigen Schmerzmittelbedarfs nach der Operation und damit auch zu einer Reduzierung der unerwünschten Nebenwirkungen der Schmerztherapie führt.

2. Ablauf der Untersuchung

Die Narkose wird wie gewohnt vom Narkosearzt durchgeführt. Um Sie nicht zu beeinflussen, werden Sie nicht erfahren, ob Sie Ketamin zur Verbesserung der Schmerztherapie während der Narkose erhalten haben oder nicht. Ihr Narkosearzt ist natürlich darüber informiert. In einem Zeitraum von 10 Wochen werden wir alle Narkosen ohne, danach über einem Zeitraum von 10 Wochen alle Narkosen mit Ketamin durchführen. Während der Überwachung im Aufwachraum in den ersten 2 Stunden nach der Operation werden wie Sie regelmäßig zu der Stärke Ihrer Schmerzen und Ihrem Wohlbefinden befragt.

Nach der Verlegung auf die Normalstation werden wir Sie am Operationstag noch mehrfach und 24 und 48 Stunden nach der Operation zu Ihren Schmerzen und den Nebenwirkungen der Schmerztherapie befragen. Sie erhalten, wie üblich, nach der Operation eine so genannte Schmerzpumpe, über die Sie sich ein starkes Schmerzmedikament (Morphin) selbst verabreichen können. Die postoperative Schmerztherapie unterscheidet sich in keiner Weise von der üblichen Behandlung nach einer Operation.

3. Risiken und Nebenwirkungen

Unerwünschte Nebenwirkungen können, wie bei fast allen Medikamenten, auch bei der Gabe von Ketamin auftreten. Bedeutsame Nebenwirkungen sind zum Glück sehr selten und wurden in ähnlichen Untersuchungen mit der von uns gewählten niedrigen Dosierung von Ketamin bisher nicht berichtet. Nach der Gabe von Ketamin kann es zu einer Steigerung der Herzfrequenz und des Blutdruckes kommen. Eine allergische Reaktion kann – wie bei jedem Medikament - ebenfalls auftreten. Gelegentlich treten Übelkeit und Erbrechen, verstärkter Speichelfluss, Sehstörungen, Schwindel und motorische Unruhe auf. Bekannt ist auch, dass unter Ketamin Albträume auftreten können. Wir werden Sie auch hierzu befragen. Ketamin ist ein seit über 30 Jahren in der Anästhesie bewährtes und häufig angewandetes Medikament zur Durchführung einer Narkose und zur Schmerzausschaltung. Ketamin wirkt dabei über andere Rezeptoren als die Schmerzmittel vom Morphin-Typ, wobei aktuell vermutet wird, dass selbst geringe Mengen von Ketamin (wie hier angewendet) schon zu einer beträchtlichen Verminderung der Schmerzbeschwerden nach einer Operation beitragen können.

Für diejenigen Patienten, die an unserer Studie teilnehmen, verändert sich nichts an dem Operations- bzw. Narkoserisiko. Sie erhalten wie jeder andere Patient, der nicht an der

Studie teilnimmt, eine ganz normale Narkose. Auch nach der Operation wird durch eine Schmerzpumpe sichergestellt, dass Sie eine ausreichende Schmerztherapie erhalten. Es entstehen für Sie keine zusätzlichen Belastungen. Zusätzliche Risiken sind nicht zu erwarten, da alle diese Medikamente zugelassen sind und bei uns tagtäglich routinemäßig eingesetzt werden.

4. Vertraulichkeit

Alle erhobenen Daten werden selbstverständlich auf der Grundlage des Datenschutzgesetzes anonym ausgewertet. Durch diese Untersuchung sollen wertvolle Erkenntnisse gewonnen werden, die dann zukünftigen Patienten zugute kommen können.

5. Freiwilligkeit

Wenn Sie an dieser Studie nicht teilnehmen möchten, entstehen Ihnen dadurch selbstverständlich keinerlei Nachteile. Natürlich können Sie auch jederzeit Ihr zuvor gegebenes Einverständnis ohne Nachteile und ohne Angabe von Gründen widerrufen und von der Untersuchung zurücktreten.

6. Einverständniserklärung

Falls Sie mit der Teilnahme an der Untersuchung einverstanden sind, bestätigen Sie bitte Ihre Einwilligung mit Ihrer Unterschrift in der nachfolgenden Einwilligungserklärung.

Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und Ihr Verständnis.

Prof. Dr. med. W. Wilhelm
Chefarzt der Klinik für
Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin

Dr. med. E. A. Lux
Chefarzt der Klinik für
Schmerz- und
Palliativmedizin

Thomas Haack
Facharzt für
Anästhesie

Einverständniserklärung

Ich wurde von Herrn/Frau Dr. _____ ausführlich über Inhalt und Zielsetzung sowie über Vorteile und mögliche Nachteile der wissenschaftlichen Untersuchung aufgeklärt. Eine schriftliche Information über diese Studie habe ich erhalten und meine Fragen zu möglichen Vor- und Nachteilen sowie speziellen Risiken wurden erschöpfend beantwortet. Ich habe die Aufklärung verstanden und willige in die Teilnahme an der klinischen Untersuchung ein.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir daraus irgendwelche Nachteile entstehen.

Lünen, den _____

(Unterschrift der Patientin)

(Unterschrift des Arztes / der Ärztin)

8.2 Studienprotokoll OP

Pat. Nr.: _____

	Uhrzeit	SBP/DBP [mmHg]	MAP [mmHg]	HF [bpm]	Narcotrend	Medikamente	Bemerkungen
OP-Tag Ausgangswerte	:	/					
Fentanyl 2µg/kg	:	/					
1 min +	:	/					
2 min +	:	/					
3 min +	:	/					
Propofol 2 mg/kg	:	/					
plus 1 min	:	/					
plus 2 min	:	/					
Esmeron 0,6 mg/kg	:	/					
plus 1 min	:	/					
plus 2 min	:	/					
Intubation	:	/					
1 min +	:	/					
5 min +	:	/					
10 min +	:	/					
20 min +	:	/					
30 min +	:	/					
40 min +	:	/					
50 min +	:	/					
60 min +	:	/					
70 min +	:	/					
80 min +	:	/					
90 min +	:	/					
100 min +	:	/					
110 min +	:	/					
120 min +	:	/					
130 min +	:	/					
Ketamin 25 mg	:	/					
1 min +	:	/					
5 min +	:	/					
10 min +	:	/					
15 min +	:	/					
Morphin 0,05 mg/kg	:	/					
(30 min vor OP-Ende)							
OP-Ende	:	/					
Extubation	:	/					
Augenöffnen	:	/					
Namen nennen	:	/					
Aufford.: Arm heben	:	/					
5 min +	:	/					
Ankunft Schleuse	:	/					
OP-->AWR	:	/					

8.3 Studienprotokoll Aufwachraum

Protokoll Aufwachraum und Station

Patientenetikett

Patientendaten

Pat.-Nr.: _____
 Initialen: _____
 Alter: _____
 Körper-Gr.: _____
 Körpergew.: _____
 Sollgewicht: _____
 ASA: _____

Operation: _____
 OP-Datum: _____
 Intubation: _____
 Extubation: _____
 OP-Beginn _____
 OP-Ende _____

Ankunft im AWR: _____ Uhr

	Morphin ml	NRS Ruhe	NRS-Hust.	Sprache	Orientg.	Koord.	Angst	Sedat.	AF	SpO2	Sys/MAP/Dia	Puls	Zufr.-heit	NW	Intervention
Ankunft AWR															
15 min P-OP															
30 min P-OP															
45 min P-OP															
60 min P-OP															
90 min P-OP															
120 min P-OP															
4 h Post-OP															
6 h Post-OP															
8 h Post-OP															
24 h Post-OP															

Sedations Score
 1 Schlafend, nicht weckbar
 2 Schlafend, schwer weckbar
 3 Schlafend, leicht weckbar
 4 Wach und ruhig
 5 Wach und unruhig

Nebenwirkungen (NW)
 0 Keine
 1 Übelkeit
 2 Erbrechen
 3 Müdigkeit
 4 Pruritus
 5 Shivering

Patientenzufriedenheit
 1 Sehr zufrieden
 2 Zufrieden
 3 Indifferent
 4 Unzufrieden
 5 Sehr unzufrieden

Sprache
 0 keine
 1 verwaschen
 2 klare

Koordination (Arm heben, Nennen des Namens gleichzeitig)
 0 nicht möglich
 1 möglich

Auslösung von visuellen Symptomen
 0 keine Reaktion
 1 Reaktion / angstausslösend

Intervention
 0 keine
 1 O2-Gabe
 2 MSI-Bolus
 3 Vomex-Kurzinfusion
 4 Clonidin
 5 Sonstige

9 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. W. Wilhelm, Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum Lünen, St.-Marien-Hospital, für die Überlassung des Themas dieser Dissertation. Sein Engagement und seine Hilfsbereitschaft bei der Planung und Durchführung der vorliegenden Studie und seine Bereitschaft sowohl bei fachlichen als auch praktischen Problemen jederzeit hilfreich zur Seite zu stehen, haben diese Arbeit erst ermöglicht.

Außerdem gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. E. A. Lux, Chefarzt der Klinik für Schmerz- und Palliativmedizin, für die Durchführung der Schmerztherapie und den zusätzlichen Aufwand, den er bei den prä- und postoperativen Visiten hatte. Des weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Karsten Hinrichs für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanken.

Mein Dank geht auch an Herrn Dr. med. Romann und Dr. med. Ermer, Chefärzte der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, für die Möglichkeit bei ihren Patientinnen diese Untersuchung durchzuführen.

Auch bei dem Pflegepersonal der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Lebensgefährtin Dr. med. Sandra Fischer, die es mir durch ihre Unterstützung ermöglicht hat, mich voll auf meine Arbeit zu konzentrieren und jederzeit mit Rat und Tat für mich da war.

10 LEBENS LAUF

Thomas HAACK

evangelisch

- 20.06.1965 geboren in Bremerhaven als Sohn des Motorenschlossers Theodor Haack und seiner Frau Toni Luise Haack, geb. Memenga
- 1971-1984 Schulbesuch in Bremerhaven, 1984 Abitur
- 1985-1986 Zivildienst im Krankenpflegebereich, Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum
- 1986-1993 Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität-Bochum, Staatsexamen
- 1993-2000 Assistenzarzt, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Chefarzt Dr. med. H. Hasselbring, Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum
- 1997 Assistenzarzt, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Chefarzt Dr. med. G.-K. Schlosser, Evangelisches Krankenhaus, Hattin-
gen (Austausch zur Weiterbildung, Schwerpunkt Kinderanästhesie)
- 1999 Facharzt für Anästhesiologie
- 1999 Hospitation an der University of Florida, Gainesville, College of Medicine,
Department of Anesthesiology
- 2000 DGAI-Zertifikat „Transösophagale Echokardiografie in der
Anästhesiologie und Intensivmedizin“
- 2001-2003 Assistenzarzt, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin,
Chefarzt Dr. med. A.Vollmar, St.-Marien-Hospital, Lünen
- 2003 Anerkennung der fakultativen Weiterbildung Spezielle
anästhesiologische Intensivmedizin
- 2003 Assistenzarzt, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin,
Chefarzt Prof. Dr. med. Sydow, St.-Johannes-Hospital, Dortmund (Fach-
arztaustausch, Schwerpunkt Kardioanästhesie)
- 2004 Assistenzarzt, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin,
Chefarzt Priv.-Doz. Dr. med. W. Wilhelm, St.-Marien-Hospital, Lünen
- 2005 Bestellung zum Leitenden Notarzt des Kreises Unna
- 2005 Anerkennung der Zusatzbezeichnung Spezielle Schmerztherapie

- 2006 Anerkennung der neuen Zusatzbezeichnungen Intensivmedizin und Notfallmedizin
- 2008 Funktionsoberarzt in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Chefarzt Prof. Dr. med. W. Wilhelm, Klinikum Lünen – St.-Marien-Hospital, Lünen
- 2008 Funktionsoberarzt in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Chefarzt Dr. med. B. Großerichter, St.-Christophorus-Krankenhaus, Werne